

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 8 月 18 日 (18.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/075431 A1

(51) 国際特許分類⁷: **C07D 217/24**, A61K 31/472, 31/496, 31/5377, A61P 35/00, 43/00, C07D 401/04

Miyuki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001764

(74) 代理人: 社本 一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2 0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 7 日 (07.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-030885 2004 年 2 月 6 日 (06.02.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

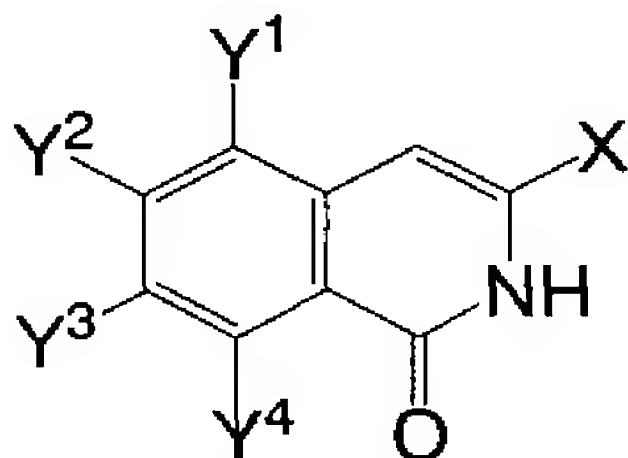
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 服部 一夫 (HATTORI, Kazuo) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 新妻 諭 (NIIZUMA, Satoshi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 岡田 剛宏 (OKADA, Takehiro) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 江田 浩幸 (EDA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 辰野 健二 (TATSUNO, Kenji) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 吉田 美幸 (YOSHIDA,

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1-(2H)-ISOQUINOLONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 1-(2H)-イソキノロン誘導体



(1)

(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the formula (1) below, a prodrug thereof or their pharmacologically acceptable salt. Also disclosed is a medical drug or medical drug composition containing the compound. (1) [In the formula, Y¹ and Y⁴ respectively represent a hydrogen atom or a halogen atom; one of Y² and Y³ represents -NR¹R² and the other represents a hydrogen atom or a halogen atom; X represents an optionally substituted aryl group or heteroaryl group; R¹ represents a hydrogen atom or an optionally substituted C₁₋₈ alkyl group; R² represents a C₁₋₈ alkyl group substituted by one or more substituents, -COOR³, -COR⁴, -COSR⁵, -CONR⁶R⁷, -NR²²R²³ or -C=NR²⁴R²⁵; and R¹ and R² may combine with a nitrogen atom bonded thereto to form a 4-10 membered heterocyclic ring containing at least one nitrogen atom (and this heterocyclic ring may be substituted by one or more substituents selected from group C).]

[続葉有]

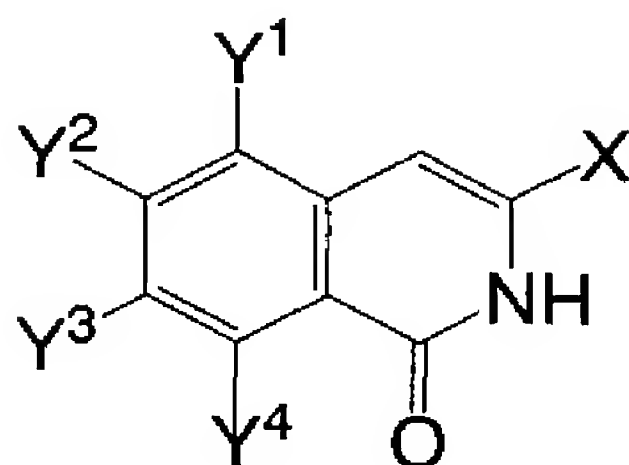
WO 2005/075431 A1



(57) 要約:

本発明により、式(I)

【化1】



(1)

[式中、 Y^1 および Y^4 は、水素原子またはハロゲン原子であり; Y^2 および Y^3 のどちらか一方は $-N(R^1R^2)$ であり、他方は水素原子またはハロゲン原子であり; X は、置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基であり; R^1 は、水素原子または置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基であり; R^2 は、1またはそれ以上の置換基により置換された C_{1-8} アルキル基、 $-COOR^3$ 、 $-COR^4$ 、 $-COSR^5$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ または $-C=NR^{24}R^{25}$ であり;または、 R^1 および R^2 は結合する窒素原子と一緒に、少なくとも窒素原子を一つ含む4〜10員ヘテロ環(当該ヘテロ環はC群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)を形成していてもよい]

の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩、ならびに当該化合物を含む医薬、医薬組成物などが提供される。

明 細 書

1-(2H)-イソキノロン誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は新規な1-(2H)-イソキノロン誘導体並びにそれらを有効成分とする医薬、特に、固形癌などの疾患の治療薬として有用な抗悪性腫瘍剤に関する。

技術背景

- [0002] 3位に置換基を有する1-(2H)-イソキノロン誘導体の合成方法については、既にいくつかの報告がなされている。例えば、1968年にRoseらは、3-アリールイソクマリン誘導体にアンモニアを作用させることから1-(2H)-イソキノロン誘導体を合成する方法を報告している(非特許文献1を参照)。また、1982年にPoindexter は、N, 2-ジメチルベンズアミドとニトリル誘導体の反応により1-(2H)-イソキノロン誘導体を合成する方法を報告している(非特許文献2を参照)。
- [0003] 一方、このようなイソキノロン誘導体の薬理活性についての報告もなされており、Octamer社の研究者によって抗炎症作用を有するイソキノロン誘導体についての報告がなされている(特許文献1を参照)。Guilford 社の研究者によって3-フェニル-1-(2H)-イソキノロンがポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼに対しての阻害活性を有し、放射線増感剤として報告されている(特許文献3を参照)。また、抗癌作用を有するイソキノロン誘導体については、1989年にDu Pont社の研究者によって3-(1-ナフチル)-1-(2H)-イソキノロン誘導体が抗癌作用を示すことが報告されている(特許文献2を参照)。さらにその後、Won-Jea Choらは、抗癌作用を有する3-アリールイソキノロン誘導体についての報告を行っている(非特許文献3-8を参照)。しかし、これらのイソキノロン誘導体の有する抗癌活性は必ずしも十分ではなく、より高い抗癌活性を有し、かつ好ましい物性を有する化合物が求められていた。

特許文献1: 国際公開第98/51307号パンフレット

特許文献2: 米国特許第4942163号明細書

特許文献3: 国際公開第99/11624号

非特許文献1: J. Chem. Soc. (C)、第2205-2208頁(1968年)

非特許文献2:J. Org. Chem.、第47巻、第3787–3788頁(1982)

非特許文献3:Arch. Pharm. Res.、第20巻、第264–268頁(1997)

非特許文献4:Bioorg. Med. Chem. Lett.、第8巻、第41–46頁(1998)

非特許文献5:Arch. Pharm. Res.、第24巻、第276–280頁(2001)

非特許文献6:Bioorg. Med. Chem.、第10巻、第2953–2961頁(2002)

非特許文献7:Tetrahedron Lett.、第45巻、第2763–2766頁(2004)

非特許文献8:J. Org. Chem.、第69巻、第2768–2772頁(2004)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明は、高い抗腫瘍活性を有し、癌等の増殖性疾患に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供することを目的とする。

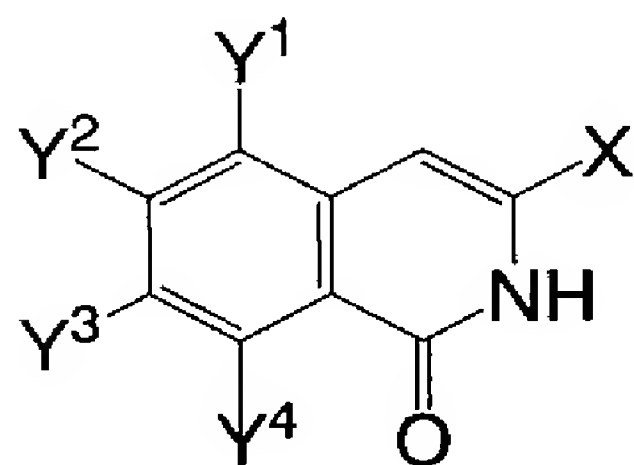
課題を解決するための手段

- [0005] 本発明者は、新規な、癌等の増殖性疾患に有効な治療および予防薬を提供することを目的に鋭意研究を行った結果、本発明の化合物が、優れた抗腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

- [0006] すなわち、本発明の一つの側面によれば、

式(1):

- [0007] [化1]



(1)

- [0008] [式中、

Y^1 および Y^4 は、独立に、水素原子およびハロゲン原子から選択され、
 Y^2 および Y^3 のどちらか一方は $-NR^1R^2$ であり、他方は水素原子またはハロゲン原子であり；

Xは、アリール基またはヘテロアリール基であり、当該アリール基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

A群は、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR^{11}$ および $-NR^{12}R^{13}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルケニル基(当該 C_{2-7} アルケニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルキニル基(当該 C_{2-7} アルキニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基、およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、ヘテロアリール基、シアノ基、アミノ基(当該アミノ基は、 $-OR^{11}$ または $-NR^{12}R^{13}$ で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、 $-S(O)_nR^{14}$ (ここでnは0〜2の整数である)、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ およびハロゲン原子から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい)、4〜7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基はD群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基および C_{1-6} アルキレンジオキシ基からなり；ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；または、 R^{12} および R^{13} は結合する窒素と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環を形成していてもよく；

R^1 は、水素原子またはB群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換さ

れていてもよい C_{1-8} アルキル基であり;

R^2 は、B群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換された C_{1-8} アルキル基、 $-COOR^3$ 、 $-COR^4$ 、 $-COSR^5$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ または $-N=CR^{24}R^{25}$ であり;または、 R^1 および R^2 は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも窒素原子を一つ含む4〜10員ヘテロ環(当該ヘテロ環はC群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;ここで

R^3 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-7} アルケニル基、 C_{2-7} アルキニル基(当該アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびフェニル基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり;

R^4 は、水素原子、1またはそれ以上の R^{20} により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^5 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^{20} は、水酸基、ハロゲン原子、アリール基およびヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基、ヘテロアリール基および $-COOR^{21}$ から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)または少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい)であり;

R^{21} は、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり;

R^6 および R^7 は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^{22} および R^{23} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリ

ール基から選択され;

R^{24} および R^{25} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

B群は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリール基(当該アリール基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} ハロアルキル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} ハロアルコキシ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、ヘテロアリール基、 $-OR^{31}$ および $-NR^{32}R^{33}$ からなり;ここで、

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基、ヘテロアリール基および $-COOR^{34}$ から選択され; R^{34} は C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり;または

R^{32} および R^{33} は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環(当該ヘテロ環基はD群から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;

C群は、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルキル基およびアルコキシ基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 $-NR^{41}R^{42}$ および $-OR^{43}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリールオキシ基およびヘテロアリールオキシ基からなり;ここで

R^{41} 、 R^{42} および R^{43} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;または

R^{41} および R^{42} は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含

む4〜7員ヘテロ環を形成していてもよく;

D群は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)からなる]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、もしくは製薬上許容されうるそれらの塩が提供される。

[0009] 本発明の別の側面によれば、 Y^3 が $-NR^1R^2$ である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0010] 本発明のさらに別の側面によれば、
 Y^1 、 Y^2 および Y^4 は、水素原子であり、
 Y^3 が、 $-NR^1R^2$ であり、;

Xは、アリール基またはヘテロアリール基であり、当該アリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく;

A群は、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子および $-NR^{12}R^{13}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基およびアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、 $-SR^{14}$ 、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、 $-OR^{11}$ およびハロゲン原子から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい)、4〜7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基

は、 C_{1-8} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)であり;ここで、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基およびアリール基から選択され;または、 R^{12} および R^{13} は結合する窒素と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環を形成していてもよく;

R^1 は、水素原子またはB群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基であり;

R^2 は、B群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換された C_{1-8} アルキル基、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{COSR}^5$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ または $-\text{N}=\text{CR}^{24}\text{R}^{25}$ であり;または、 R^1 および R^2 は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも窒素原子を一つ含む4〜10員ヘテロ環(当該ヘテロ環はC群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;ここで

R^3 は、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびフェニル基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルケニル基、 C_{2-7} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり;

R^4 は、水素原子、1またはそれ以上の R^{20} により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され、 R^5 は、 C_{1-8} アルキル基およびアリール基から選択され;

R^{20} は、水酸基、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリールオキシ基、アリール C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基、アリール基および $-\text{COOR}^{21}$ から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)または少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい)であり;

R^{21} は、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり;

R^6 および R^7 は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、およびアリール基から選択さ

れ;

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

B群は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリール基、 $-OR^{31}$ および $-NR^{32}R^{33}$ からなり;ここで、

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および $-COOR^{34}$ から選択され; R^{34} は C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり;または

R^{32} および R^{33} は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環を形成していてもよく;

C群は、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、アリールオキシ基およびヘテロアリールオキシ基からなる、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0011] 本発明のさらに別の側面によれば、 R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜10員ヘテロ環を形成し、当該ヘテロ環はC群から選択される置換基を有していてもよい、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0012] 本発明のさらに別の側面によれば、 Y^2 または Y^3 が、モルホリニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基であり、当該ヘテロ環基は、水酸基またはヒドロキシ C_{1-6} アルキル基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0013] 本発明のさらに別の側面によれば、 Y^2 または Y^3 が、モルホリニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、2-ヒドロキシメチルピロリジニル基、3-ヒドロキシメチルピロリジニル基、ピペリジニル基、3-ヒドロキシピペリジニル基、4-ヒドロキシピペリジニル基、2-ヒドロキシメチルピペリジニル基、3-ヒドロキシメチルピペリジニル基、4-ヒドロキシメチルピペリジニル基または4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメ

チルピペリジニル基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0014] 本発明のさらに別の側面によれば、 R^1 が、水素原子または C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基はB群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)であり; R^2 が、B群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換された C_{1-8} アルキル基、 $-COOR^3$ または $-COCH_2NHCOOR^{21}$ である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0015] 本発明のさらに別の側面によれば、 R^1 が、水素原子であり; R^2 が、 $-COOR^3$ 、 $-COSR^5$ 、 $-CONR^6R^7$ または $-COR^4$ である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0016] 本発明のさらに別の側面によれば、 R^2 が $-COOR^3$ である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0017] 本発明のさらに別の側面によれば、 R^3 が、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-7} アルケニル基、 C_{2-7} アルキニル基、(当該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびフェニル基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0018] 本発明のさらに別の側面によれば、 R^3 が、1またはそれ以上の水酸基で置換されている C_{1-8} アルキル基、1またはそれ以上の水酸基で置換されている C_{2-7} アルケニル基、または1またはそれ以上の水酸基で置換されている C_{2-7} アルキニル基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0019] 本発明のさらに別の側面によれば、 R^3 が、1またはそれ以上の水酸基で置換されている C_{1-6} アルキル基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0020] 本発明のさらに別の側面によれば、 Y^2 または Y^3 が、ビス(ヒドロキシ C_{1-6} アルキル)アミノ基、メチル(ヒドロキシ C_{1-6} アルキル)アミノ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルアミノ基、メチ

ル(モルホリニル C_{1-6} アルキル)アミノ基、アミノ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、または、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0021] 本発明のさらに別の側面によれば、 Y^2 または Y^3 が、ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、メチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ基、メチル(2-アミノエチル)アミノ基または2-ヒドロキシエチルオキシカルボニルアミノ基である、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0022] 本発明のさらに別の側面によれば、Xが、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0023] 本発明のさらに別の側面によれば、Xが、フェニル基であり、当該フェニル基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0024] 本発明のさらに別の側面によれば、Xが、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく; A群が、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、アリール基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、少なくとも窒素原子を一つ含む4-7員ヘテロ環基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-7} アルケニル基、 C_{2-7} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)および水酸基からなる、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

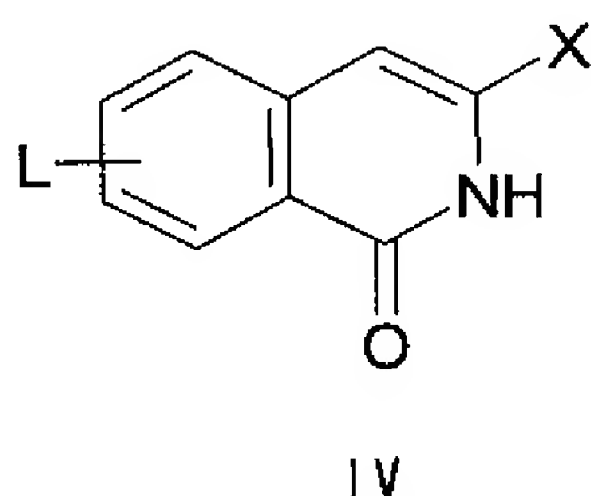
[0025] 本発明のさらに別の側面によれば、Xがフェニル基であり、当該フェニル基は、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチルチオ基、メトキシ基、クロロ基、フェニル基、ジメチルアミノ基、モルホリニル基、ピペリジニル基およびピロリジニ

ル基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0026] 本発明のさらに別の側面によれば、Xが、少なくとも2位に、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルキルチオ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、少なくとも窒素原子を一つ含む4〜7員ヘテロ環基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、アリール基を有するフェニル基;もしくは少なくとも4位に水酸基を有するフェニル基である上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0027] 本発明のさらに別の側面によれば、式IV:

[0028] [化2]



[0029] (式中、Xは、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく;Lは、イソキノロン環上の6または7位に結合するハロゲン原子である)で表される化合物もまた提供される。

[0030] 本発明のさらに別の側面によれば、式VIの化合物のアミノ化を含む、上記式(1)の化合物の製造方法もまた提供される。

[0031] 本発明のさらに別の側面によれば、式VIの化合物を、適当な溶媒(例えば、トルエン、THF、1,4-ジオキサン、キシレン、ジメトキシエタンなど)、適当なパラジウム触媒(例えば、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(dba)_3$ 、 $PdCl_2[P(o-tol)_3]_2$ 、 $Pd(O_2CCF_3)_2$ など)、配位子(例えば、 $P(o-tol)_3$ 、BINAP、DPPF、 $P(t-Bu)_3$ 、2-ジシクロヘキシルホスフ

イノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニルなど)、および塩基(例えば、*t*-BuONa、LiHMDS、 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 など)の存在下、適当なアミンと反応させることを含む、上記式(1)の化合物の製造方法もまた提供される。

[0032] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物もまた提供される。

[0033] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする悪性腫瘍の治療剤および予防剤もまた提供される。ここでいう悪性腫瘍には、例えば固形癌などが含まれる。

発明の効果

[0034] 本発明により、優れた抗腫瘍作用を有する1-(2H)-イソキノロン誘導体が提供される。また本発明により、増殖性疾患、例えば癌に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物が提供される。

発明の実施の形態

[0035] 本発明において「アリール基」とは、炭素数6〜10の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが含まれる。

[0036] 本発明において「ヘテロアリール基」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5〜10員芳香族ヘテロ環基を意味し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリルなどが含まれる。

[0037] 本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。好ましいハロゲン原子としては、例えばフッ素原子が挙げられる。

[0038] 本発明において「 C_{1-8} アルキル基」とは、炭素数1〜8の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*

ーブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチルなどが含まれる。好ましいC₁₋₈アルキル基としては、例えば、直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₈アルキル基、さらに好ましくは直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₆アルキル基が挙げられる。

[0039] 本発明において「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素数3-8の環状および部分的に環状のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルメチルなどが含まれる。

[0040] 本発明において「C₂₋₇アルケニル基」とは、炭素数2-7の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、プロペン-2-イル、3-ブテニル(ホモアリル)、などが含まれる。

[0041] 本発明において「C₂₋₇アルキニル基」とは、炭素数2-7の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニルなどが含まれる。

[0042] 本発明において「C₁₋₆アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3-6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3-エチルブトキシ、および2-エチルブトキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメトキシなどが含まれる。

[0043] 本発明において「アリールオキシ基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6-10の芳香族炭化水素基を有するアリールオキシ基を意味し、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシおよび2-ナフチルオキシなどが含まれる。

- [0044] 本発明において「ヘテロアリールオキシ基」とは、ヘテロアリール部分として既に定義した1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5〜10員芳香族ヘテロ環基を有するヘテロアリールオキシ基を意味し、例えば、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピローリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、インドリルオキシ、キノリニルオキシ、イソキノリニルオキシなどが含まれる。
- [0045] 本発明において「C₁₋₆ ハロアルキル基」とは、アルキル部分として炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3〜6の環状および部分的に環状のアルキル基を有する、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、およびジクロロメチルなどが含まれる。
- [0046] 本発明において「C₁₋₆ ハロアルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3〜6の環状および部分的に環状のアルキル基を有する、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロジフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ブロモメトキシ、ジブロモメトキシ、トリブロモメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、およびジクロロメトキシなどが含まれる。
- [0047] 本発明において「C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アルキル部分として炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3〜6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、3-メチルブチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、1-メチル

ブチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、およびn-ヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3-エチルブチルアミノ、および2-エチルブチルアミノなどが含まれる。

[0048] 本発明において「ジC₁₋₆ アルキルアミノ」とは、2つのアルキル部分として炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3-6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なってもよい。当該「ジC₁₋₆ アルキルアミノ」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、ジi-プロピルアミノ、ジn-ブチルアミノ、メチル-n-ブチルアミノ、メチル-s-ブチルアミノ、メチル-i-ブチルアミノ、メチル-t-ブチルアミノ、エチル-n-ブチルアミノ、エチル-s-ブチルアミノ、エチル-i-ブチルアミノ、エチル-t-ブチルアミノ、などが含まれる。

[0049] 本発明において「C₁₋₆ アルキルカルボニル基」とは、アルキル部分として炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3-6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基を意味する。

[0050] 本発明において「C₁₋₆ アルキルアミノカルボニル基」とは、アルキル部分として炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3-6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルアミノカルボニル基を意味する。

[0051] 本発明において「アミノC₁₋₆ アルコキシカルボニル基」とは、アルコキシ部分として炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3-6の環状および部分的に環状のアルコキシ基を有するアミノアルコキシカルボニル基を意味する。

[0052] 本発明において「ヒドロキシC₁₋₆ アルキル基」とは、アルキル部分として炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3-6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するヒドロキシアルキル基を意味する。

[0053] 本発明において「C₁₋₆ アルキルチオ基」とは、アルキル部分として炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3-6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、s-ブチルチオ、i-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、3-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1-メチルブチルチ

オ、1-エチルプロピルチオ、n-ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3-エチルブチルチオ、および2-エチルブチルチオなどが含まれる。

[0054] 本発明において「アリールC₁₋₆ アルキル基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6-10の芳香族炭化水素基を有し、アルキル部分として炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3-6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアラルキル基であり、例えば、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチルなどを含む。

[0055] 本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む4-7員ヘテロ環」とは、1またはそれ以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでいてもよく、環に含まれる原子数が4-7の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。ここで、当該環に含まれる硫黄原子は、酸化されてS(O)_n (n=1または2)を形成していてもよい。具体的には、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロール、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾリン、モルホリン、チオモルホリン、オキソチオモルホリン、ジオキソチオモルホリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ヘキサメチレンイミン、オクタヒドロイソキノリンなどが含まれる。

[0056] 本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む4-7員ヘテロ環基」とは、1またはそれ以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでいてもよく、環に含まれる原子数が3-7の飽和または不飽和ヘテロ環基を意味する。ここで、当該環に含まれる硫黄原子は、酸化されてS(O)_n (n=1または2)を形成していてもよい。当該ヘテロ環基は、単環、縮合環またはスピロ環骨格を有していてもよく、芳香族ヘテロ環基であってもよい。具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキソチオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノ、オクタヒドロイソキノリルなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換

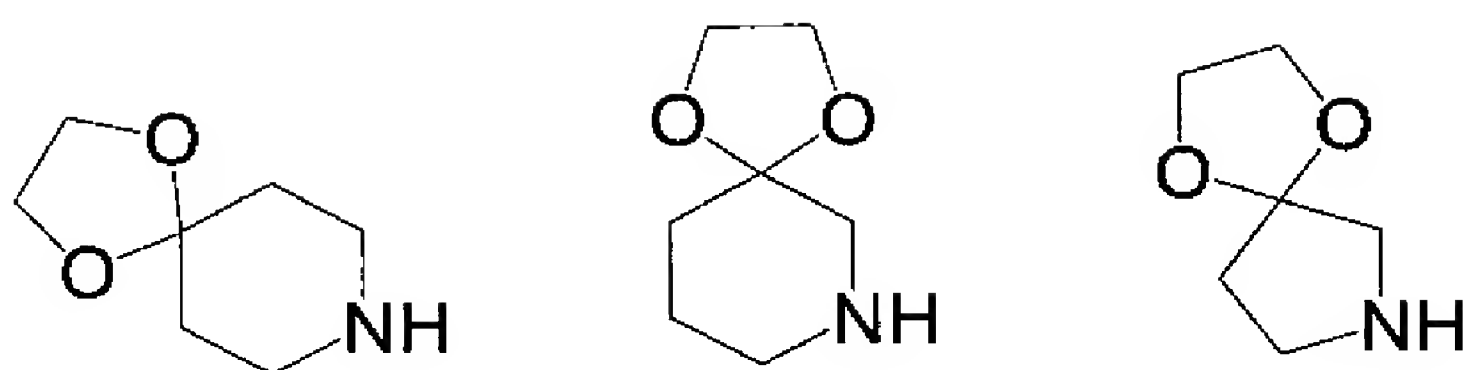
可能な位置であれば特に限定されない。

[0057] 本発明において「4ー7員ヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子もしくはヘテロ分子を1またはそれ以上含んでもよい、環に含まれる原子数が4ー7の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。ここで、当該環に含まれる硫黄原子は、酸化されて $S(O)_n$ ($n=1$ または2)を形成していてもよい。具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキソチオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノ、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、ジオキサニルなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0058] 本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む4ー10員ヘテロ環」とは、1またはそれ以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでもよく、環に含まれる原子数が3ー10の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環、または縮合環骨格およびスピロ環骨格を含むビシクロヘテロ環も含まれる。ここで、当該環に含まれる硫黄原子は、酸化されて $S(O)_n$ ($n=1$ または2)を形成していてもよい。具体的には、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾリン、モルホリン、チオモルホリン、オキソチオモルホリン、ジオキソチオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、インドール、オクタヒドロインドールなどが含まれる。

[0059] スピロ環骨格を含むヘテロ環基には、以下の式：

[0060] [化3]



[0061] で示されるヘテロ環を含むヘテロ環基などが含まれる。

[0062] 本発明において「 $-S(O)_n R^{14}$ 」は、 $-SR^{14}$ 、 $-SOR^{14}$ または $-SO_2 R^{14}$ を意味し、例えば、 $-S(O)_n (C_{1-6})$ アルキル基)、 $-S(O)_n$ (アリール基)、 $-S(O)_n$ (ヘテロアリール基)を含む。「 $-S(O)_n R^{14}$ 」の具体例には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、トリフルオロメチルチオ、ベンジルチオ、4-メチルフェニルチオ、フェニルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、トリフルオロメチルスルフィニル、ベンジルスルフィニル、4-メチルフェニルスルフィニル、フェニルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、ベンジルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、およびフェニルスルホニルなどが含まれる。

[0063] 本発明において「 C_{1-6} アルキレンジオキシ基」は、炭素数1〜6の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基を含み隣接する炭素原子に結合する2価の基「 $-O-(C_{1-6})$ アルキレン)- $O-$ 」であり、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、メチルメチレンジオキシ、ジメチルメチレンジオキシなどが含まれる。

[0064] 本明細書において、任意の基が1またはそれ以上の置換基で置換されている場合、当該置換基は同一であっても異なってもよく、置換基の数は1から化学構造上置換可能な最大数までである。置換基の数は、例えば1〜7であり、典型的には1〜5であり、特に1〜3である。

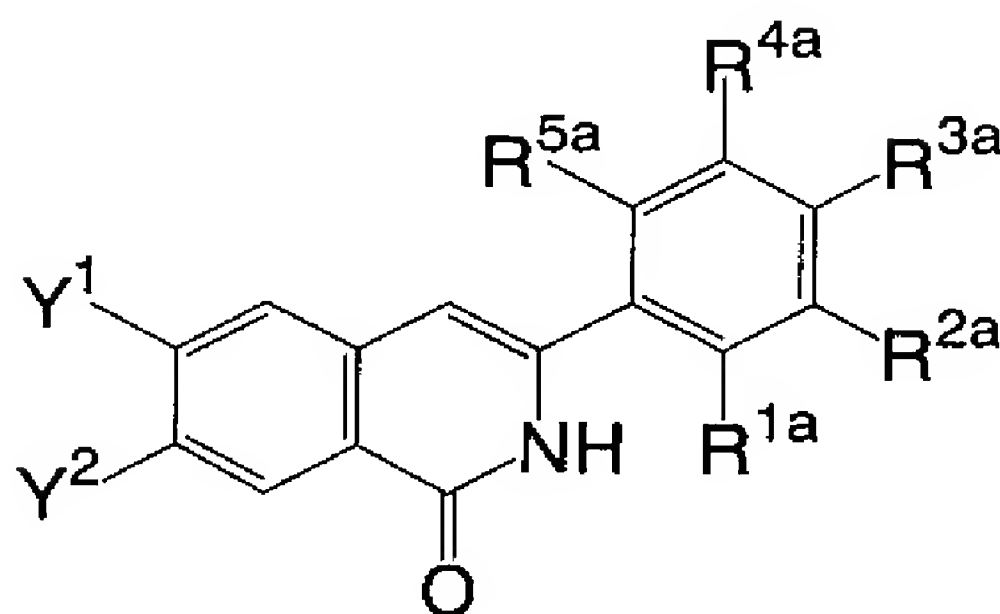
[0065] 本発明は、式(1)で表される化合物の塩および当該化合物のプロドラッグの薬学的に許容な塩を含む。これらの塩は、当該化合物または当該化合物のプロドラッグと、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。

当該塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

[0066] 本発明の「プロドラッグ」とは、生理条件下、酵素的または非酵素的に式(1)の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式(1)の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式(1)の化合物に変換されて存在するものである。

[0067] 本発明の式(1)で表される化合物には、Xが置換されていてもよいフェニル基である、以下の式：

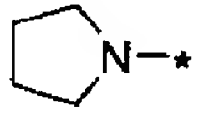
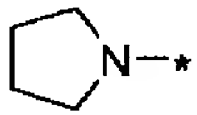
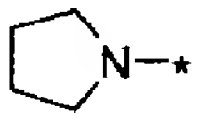

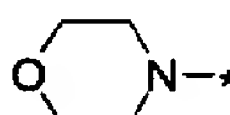


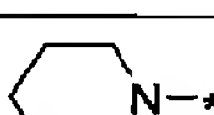


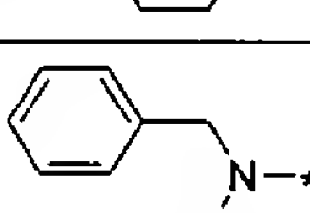
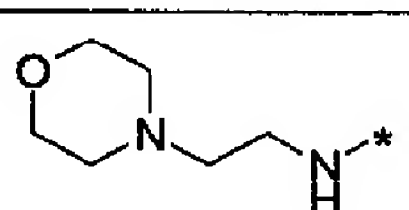
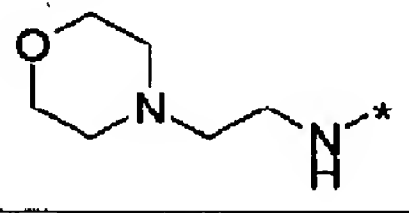
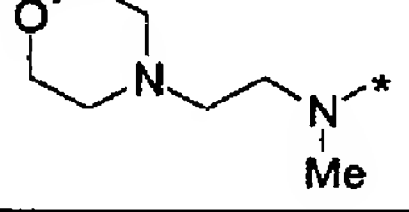
[0068] [化4]



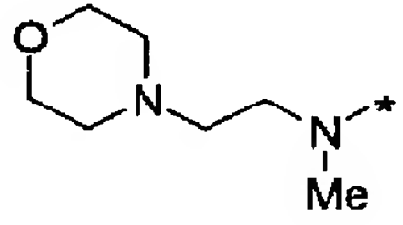
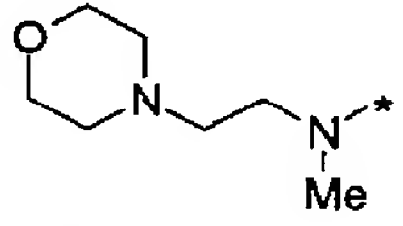
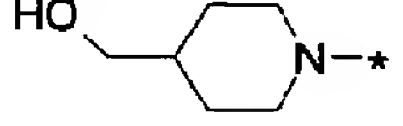
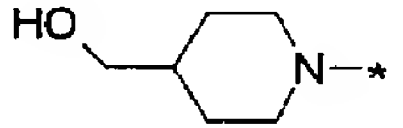
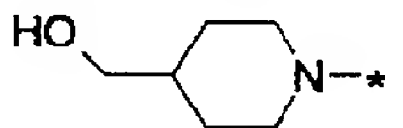
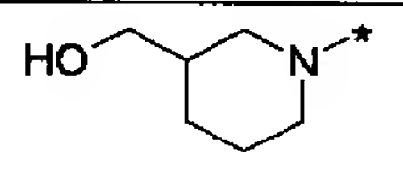
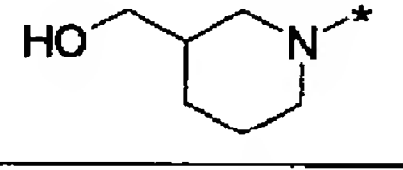
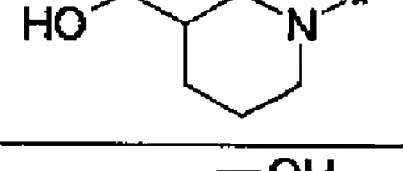
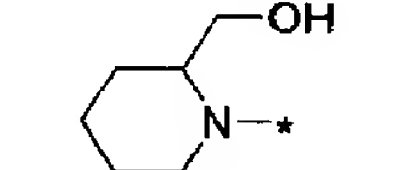
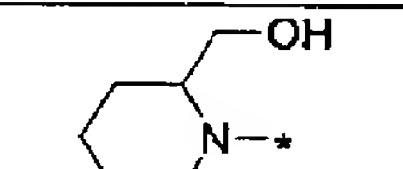
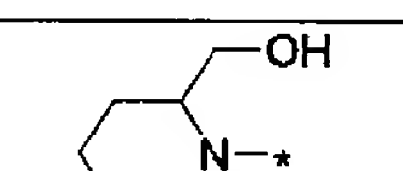
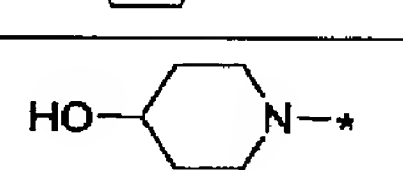
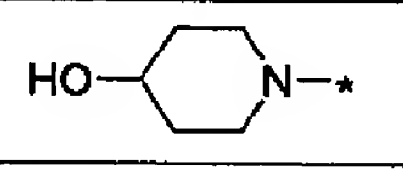
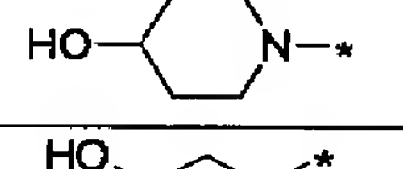
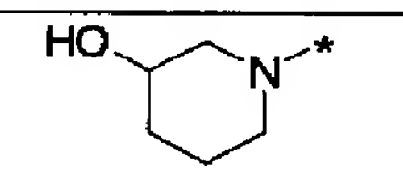
[0069] で表される化合物も含まれ、本発明の具体例には、例えば、以下の表1に示す化合物も含まれる。ただし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。なお、表中の番号に対応する化合物名を併せて示す。

[0070] 下記表において、「Me」はメチル基を示し、「Et」はエチル基を示し、「t-Bu」はt-ブチル基を示し、「*」は結合部分を示す。

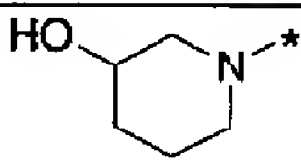
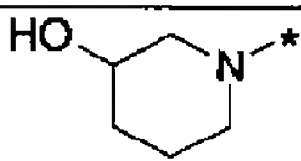
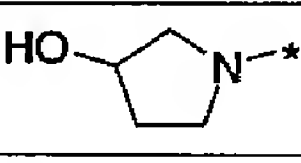
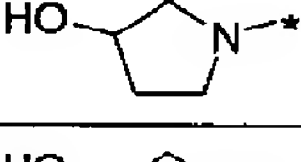
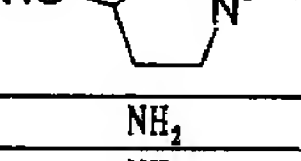
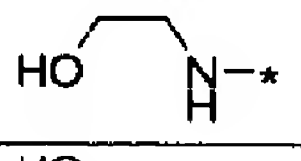
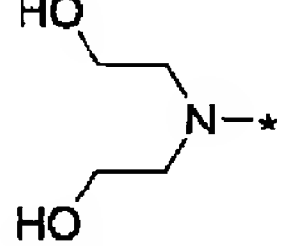
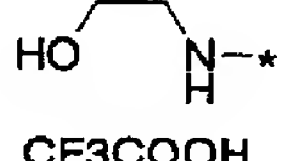
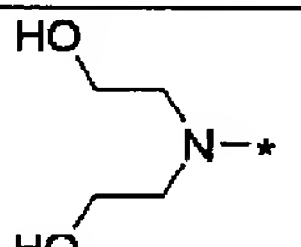
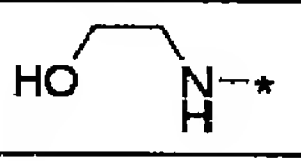
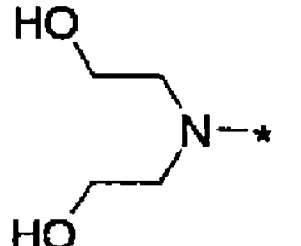
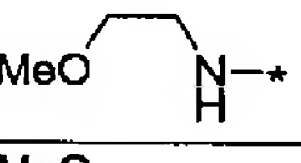
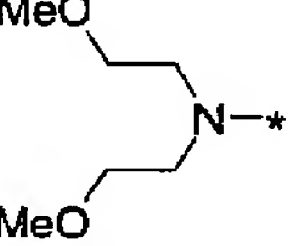
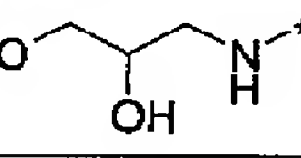
[0071] [表1-1]

化合物 番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	Y ¹	Y ²	実施例
1	CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	実施例 1 工程 B
2	H	H	H	H	H	H	Cl	実施例 2
3	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	実施例 3
4	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 4
5	H	H	H	H	H	H		実施例 5
6	OCF ₃	H	H	H	H	H		実施例 6
7	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 7
8	H	H	H	H	H	H		実施例 8
9	OCF ₃	H	H	H	H	H		実施例 9
10	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 10
11	H	H	H	H	H	H		実施例 11
12	OCF ₃	H	H	H	H	H		実施例 12
13	H	H	H	H	H	H		実施例 13
14	H	H	H	H	H	H		実施例 14
15	H	H	H	H	H	H		実施例 15
16	OCF ₃	H	H	H	H	H		実施例 16
17	H	H	H	H	H	H		実施例 17

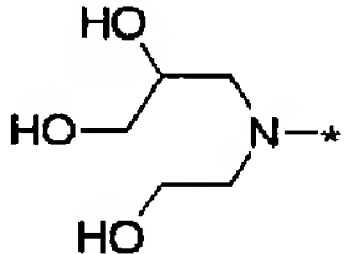
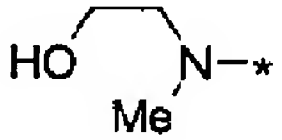
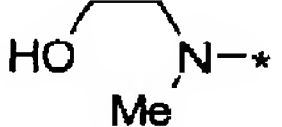
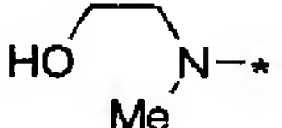
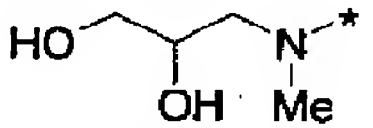
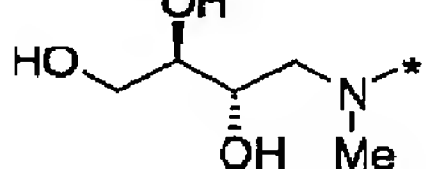
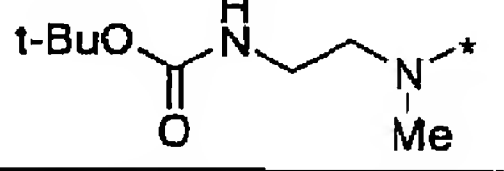
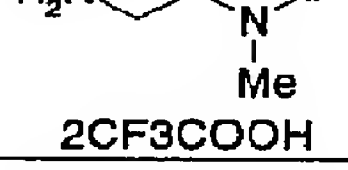
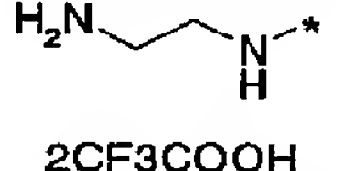
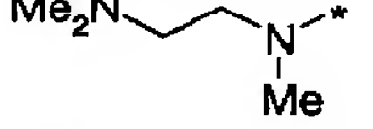
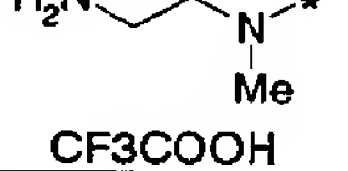
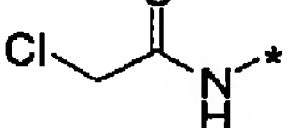
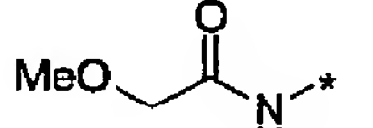
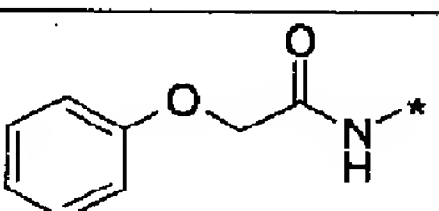
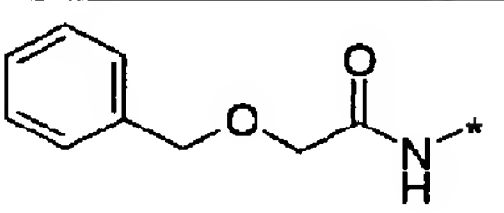
[0072] [表1-2]

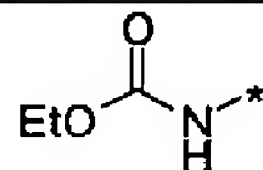
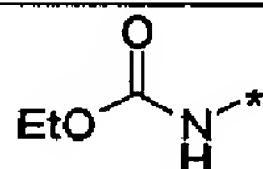
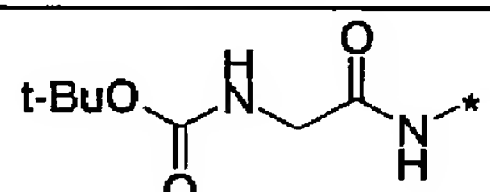
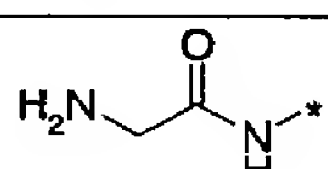
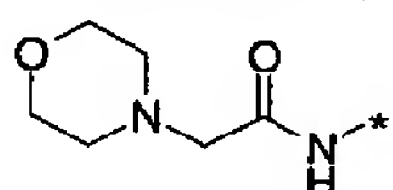
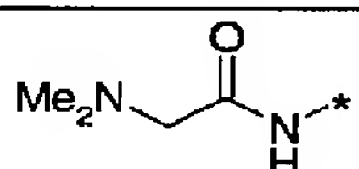
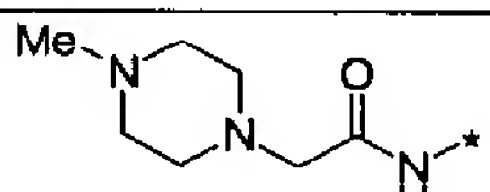
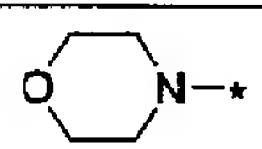
18	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例18
19	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例19
20	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例20
21	H	H	H	H	H	H		实施例21
22	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例22
23	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例23
24	H	H	H	H	H	H		实施例24
25	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例25
26	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例26
27	H	H	H	H	H	H		实施例27
28	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例28
29	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例29
30	H	H	H	H	H	H		实施例30
31	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例31
32	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例32

[0073] [表1-3]

3 3	H	H	H	H	H	H		实施例 3 3
3 4	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 3 4
3 5	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 3 5
3 6	H	H	H	H	H	H		实施例 3 6
3 7	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 3 7
3 8	CF ₃	H	H	H	H	H	NH ₂	实施例 3 8
3 9	H	H	H	H	H	H	NH ₂	实施例 3 9
4 0	OCF ₃	H	H	H	H	H	NH ₂	实施例 4 0
4 1 A	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 1
4 1 B	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 1
4 2 A	H	H	H	H	H	H		实施例 4 2
4 2 B	H	H	H	H	H	H		实施例 4 2
4 3 A	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 3
4 3 B	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 3
4 4 A	H	H	H	H	H	H		实施例 4 4
4 4 B	H	H	H	H	H	H		实施例 4 4
4 5	H	H	H	H	H	H		实施例 4 5

[0074] [表1-4]

4 6	H	H	H	H	H	H		实施例 4 6
4 7	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 7
4 8	H	H	H	H	H	H		实施例 4 8
4 9	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 9
5 0	H	H	H	H	H	H		实施例 5 0
5 1	H	H	H	H	H	H		实施例 5 1
5 2	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 5 2
5 3	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 5 3
5 4	H	H	H	H	H	H		实施例 5 4
5 5	H	H	H	H	H	H		实施例 5 5
5 6	H	H	H	H	H	H		实施例 5 6
5 7	H	H	H	H	H	H		实施例 5 7
5 8	H	H	H	H	H	H		实施例 5 8
5 9	H	H	H	H	H	H		实施例 5 9
6 0	H	H	H	H	H	H		实施例 6 0

6 1	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 6 1
6 2	H	H	H	H	H	H		実施例 6 2
6 3	H	H	H	H	H	H		実施例 6 3
6 4	H	H	H	H	H	H	 CF ₃ COOH	実施例 6 4
6 5	H	H	H	H	H	H		実施例 6 5
6 6	H	H	H	H	H	H		実施例 6 6
6 7	H	H	H	H	H	H		実施例 6 7
6 8	H	H	H	H	H		H	実施例 6 8 工程 C

[0076] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

- (1): 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (2): 7-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (3): 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (4): 7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (5): 3-フェニル-7-ピロリジン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (6): 7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (7): 7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (8): 7-モルホリン-4-イル-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (9): 7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン

−1−オン、

(10): 7−ピペリジン−1−イル−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン、

(11): 3−フェニル−7−ピペリジン−1−イル−2H−イソキノリン−1−オン、

(12): 7−ピペリジン−1−イル−3−(2−トリフルオロメトキシフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン、

(13): 7−(4−メチルピペラジン−1−イル)−3−フェニル−2H−イソキノリン−1−オン、

(14): 7−(ベンジルメチルアミノ)−3−フェニル−2H−イソキノリン−1−オン、

(15): 7−(2−モルホリン−4−イルエチルアミノ)−3−フェニル−2H−イソキノリン−1−オン、

(16): 7−(2−モルホリン−4−イルエチルアミノ)−3−(2−トリフルオロメトキシフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン、

(17): 7−[メチル(2−モルホリン−4−イルエチル)アミノ]−3−フェニル−2H−イソキノリン−1−オン、

(18): 7−[メチル(2−モルホリン−4−イルエチル)アミノ]−3−(2−トリフルオロメトキシフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン、

(19): 7−[メチル(2−モルホリン−4−イルエチル)アミノ]−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン、

(20): 7−(4−ヒドロキシメチルピペリジン−1−イル)−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン、

(21): 7−(4−ヒドロキシメチルピペリジン−1−イル)−3−フェニル−2H−イソキノリン−1−オン、

(22): 7−(4−ヒドロキシメチルピペリジン−1−イル)−3−(2−トリフルオロメトキシフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン、

(23): 7−(3−ヒドロキシメチルピペリジン−1−イル)−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン、

(24): 7−(3−ヒドロキシメチルピペリジン−1−イル)−3−フェニル−2H−イソキノリン−1−オン、

- (25): 7-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (26): 7-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (27): 7-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (28): 7-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (29): 7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (30): 7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (31): 7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (32): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (33): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (34): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (35): 7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (36): 7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (37): 7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (38): 7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (39): 7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (40): 7-アミノ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(41A): 7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(41B): 7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(42A): 7-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1トリフルオロ酢酸塩、

(42B): 7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、

(43A): 7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(43B): 7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(44A): 7-(2-メトキシエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、

(44B): 7-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、

(45): 7-(2, 3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、

(46): 7-[(2, 3-ジヒドロキシプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、

(47): 7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(48): 7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、

(49): 7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(50): 7-[(2, 3-ジヒドロキシプロピル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、

(51): 7-[メチル((2S, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、

- (52): (2-{メチル[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}エチル)カルバミン酸t-ブチル、
- (53): 7-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩、
- (54): 7-(2-アミノエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩、
- (55): 7-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (56): 7-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1トリフルオロ酢酸塩、
- (57): 2-クロロ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド、
- (58): 2-メトキシ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド、
- (59): N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)-2-フェノキシアセトアミド、
- (60): 2-ベンジルオキシ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド、
- (61): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル、
- (62): (1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルバミン酸エチル、
- (63): [(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルカルバモイル)メチル]カルバミン酸t-ブチル、
- (64): 2-アミノ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 1トリフルオロ酢酸塩、
- (65): 2-モルホリン-4-イル-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド、

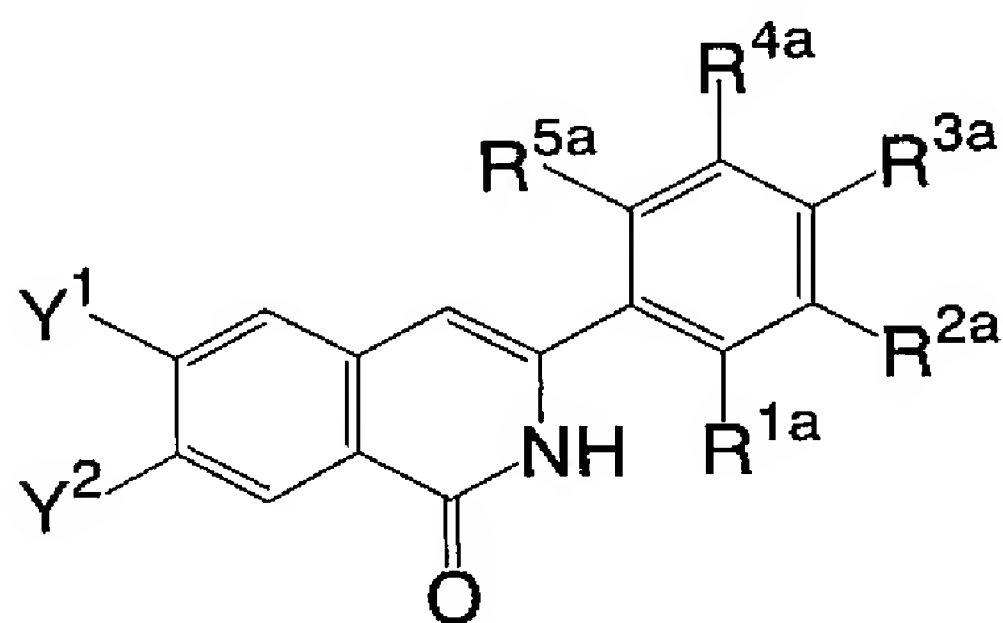
(66): 2-ジメチルアミノ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド、

(67): 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド、

(68): 6-モルホリン-4-イル-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン。

[0077] さらに、本発明の具体例には、例えば、以下の式:

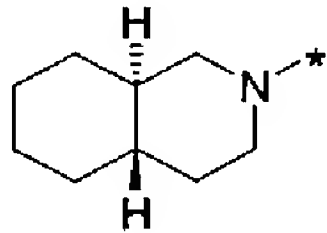
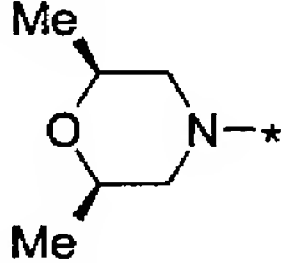
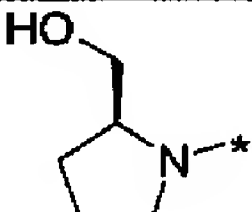
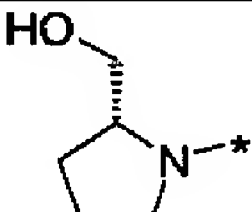

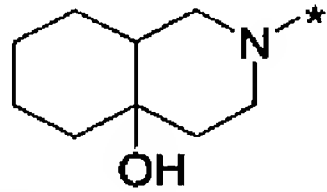
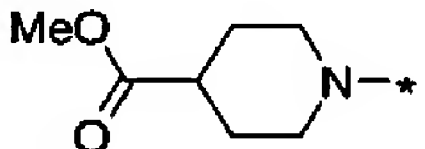

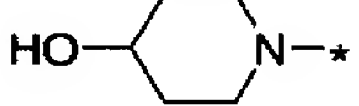
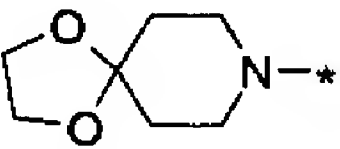
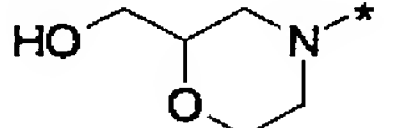
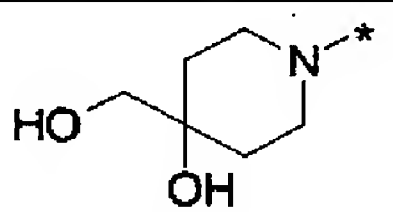
[0078] [化5]



[0079] および表2で表される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

[0080] これらの化合物は反応工程2で合成できる。なお、表中の番号に対応する化合物名を併せて示す。また、下記表において「Me」はメチル基を示し、「*」は結合部分を示す。

[0081] [表2]

化合物番号	R ¹ _a	R ² _a	R ³ _a	R ⁴ _a	R ⁶ _a	Y ₁	Y ²	実施例
69	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 69
70	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 70
71	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 71
72	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 72
73	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 73
74	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 74
75	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 75
76		H	H	H	H	H		実施例 76
77	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 77
78	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 78
79	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 79

[0082] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

(69): (4aS, 8aR)-3'-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-1H, 2'H-[2, 7']ビイソキノリニル-1'-オン、

(70): 7-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(71): 7-((S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(72): 7-((R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(73): 7-アゼチジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(74): 4a-ヒドロキシ-3'-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-1H, 2'H-[2, 7']ビイソキノリニル-1'-オン、

(75): 1-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]ピペリジン-4-カルボン酸メチル、

(76): 7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-ナフタレン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

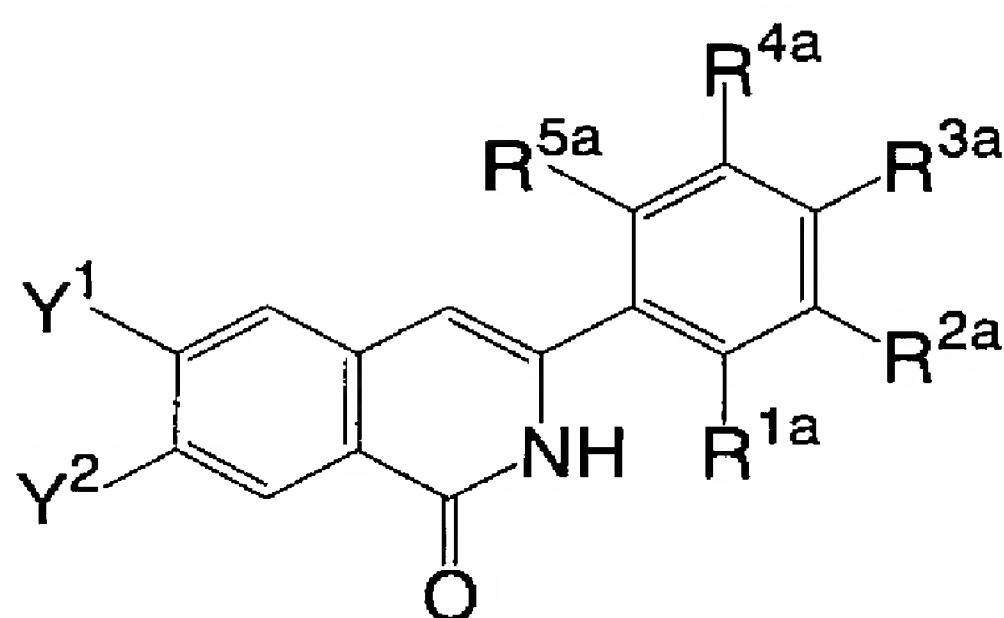
(77): 7-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカ-8-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン。

(78): 7-(2-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(79): 7-(4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン。

[0083] さらに、本発明の具体例には、例えば、以下の式:

[0084] [化6]

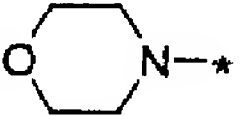
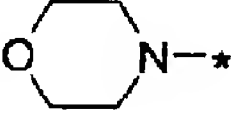
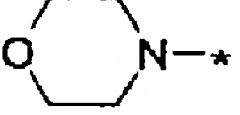
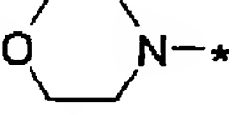
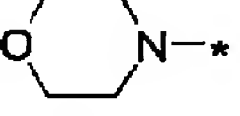
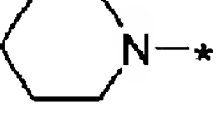
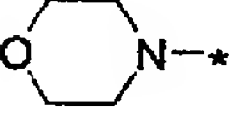
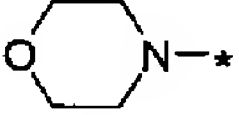



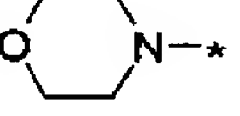


[0085] および表3で表される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定される

ものではない。

[0086] これらの化合物は反応工程1で合成できる。なお、表中の番号に対応する化合物名を併せて示す。また、下記表において「Me」はメチル基を示し、「Et」はエチル基を示し、「*」は結合部分を示す。

[0087] [表3]

化合物番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	Y ¹	Y ²	実施例
80	H	H	OMe	H	H	H		実施例80
81	OMe	H	H	H	H	H		実施例81
82	Et	H	H	H	H	H		実施例82
83	SMe	H	H	H	H	H		実施例83
84	Br	H	H	H	H	H		実施例84
85		H	H	H	H	H		実施例85
86		H	H	H	H	H		実施例86
87	Cl	H	H	H	Me	H		
88	H	OMe	H	OMe	H	H		実施例88
89	H	OMe	OMe	OMe	H	H		実施例89

[0088] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

(80): 3-(4-メトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(81): 3-(2-メトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(82): 3-(2-エチルフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(83): 3-(2-メチルスルファニルフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(84): 3-(2-ブロモフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(85): 7-モルホリン-4-イル-3-(2-ピペリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリ

ン-1-オン、

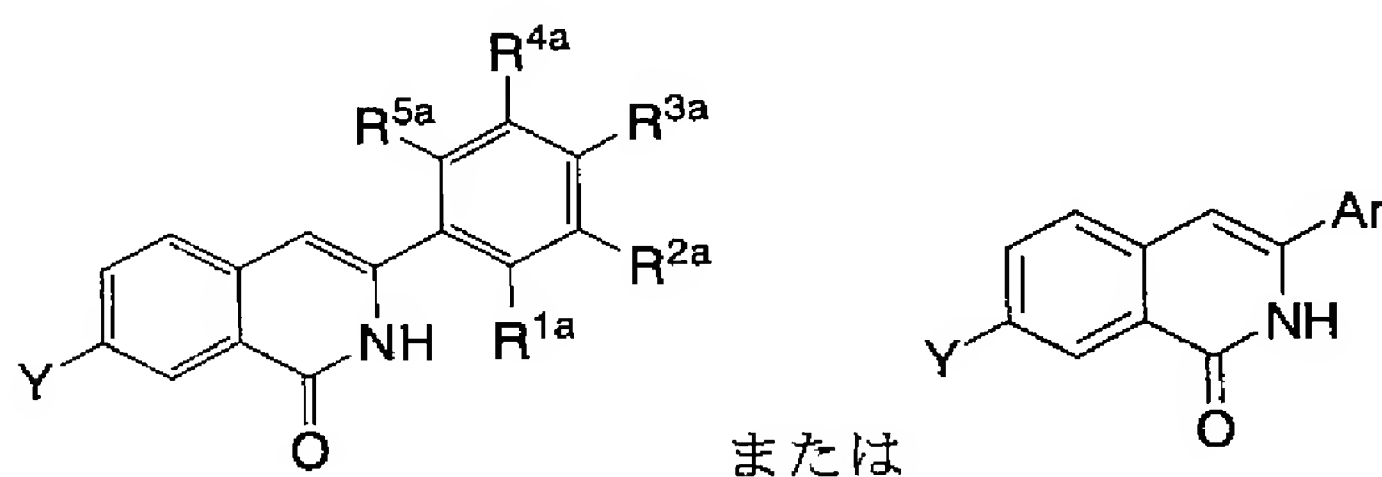
(86): 7-モルホリン-4-イル-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(87): 3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(88): 3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(89): 7-モルホリン-4-イル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン。 さらに、本発明の具体例には、以下の式:

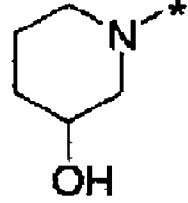
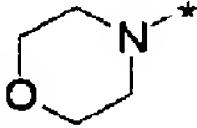
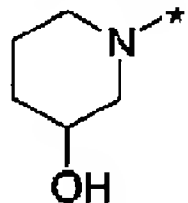
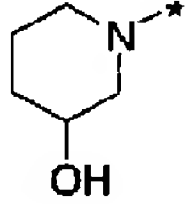
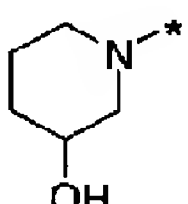
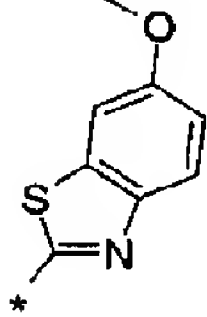
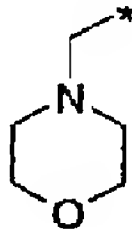
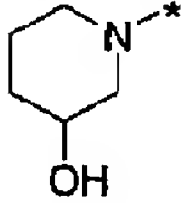
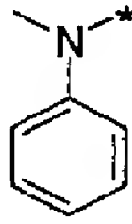
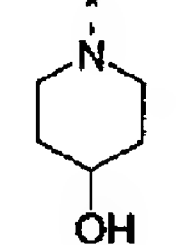
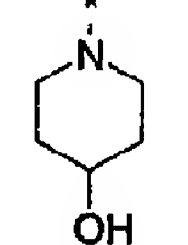
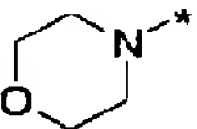
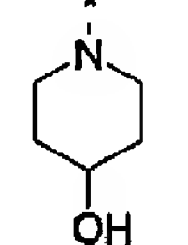
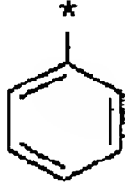
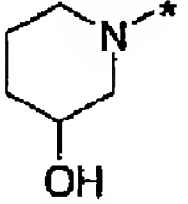
[0089] [化7]



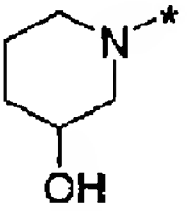
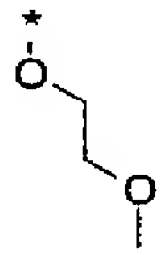

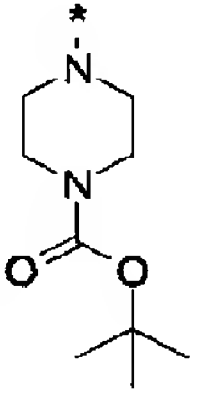
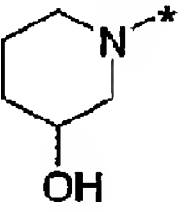
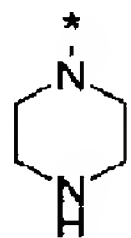
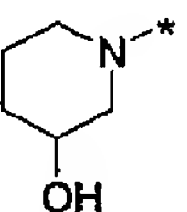
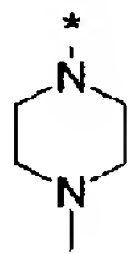
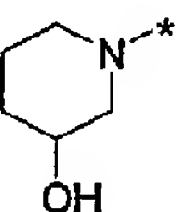
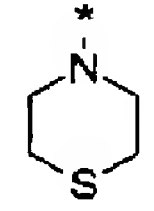
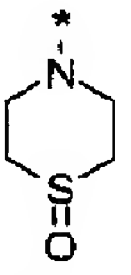
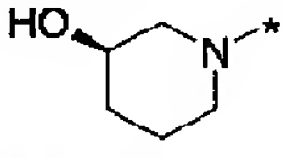
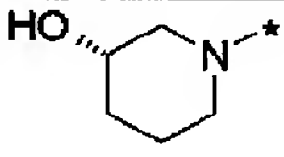
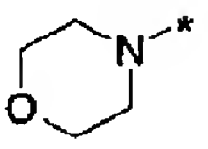
[0090] および表4に示される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

[0091] これらの化合物は反応工程1-7で合成できる。なお、表中の番号に対応する化合物名を併せて示す。また、下記表において「Me」はメチル基を示し、「*」は結合部分を示す。

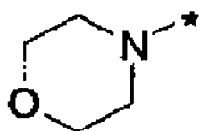
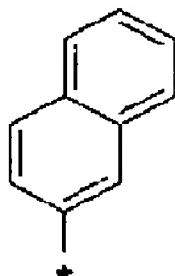
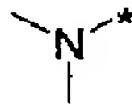
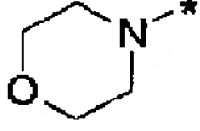

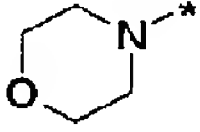
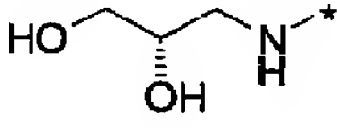
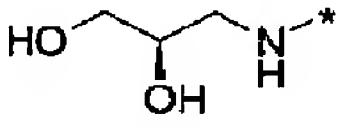
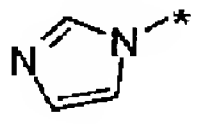
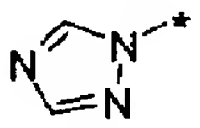
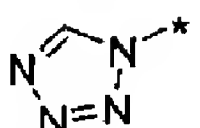
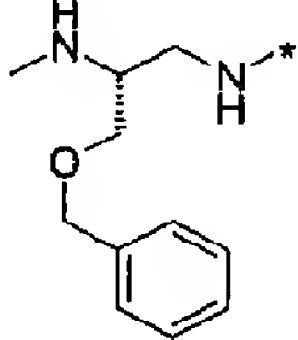
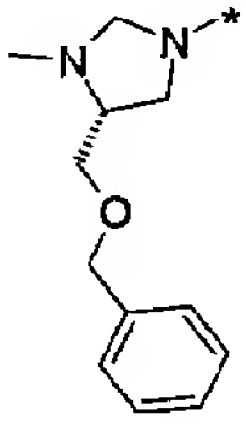

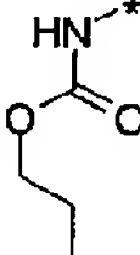
[0092] [表4-1]

化合物 番号	R ^{1a}	R _{2a}	R _{3a}	R _{4a}	R _{5a}	Y	Ar	実施例
90	Me	H	OMe	H	H		-	実施例 90
91		H	H	H	H		-	実施例 91
92	Me	H	H	H	H		-	実施例 92
93	-	-	-	-	-			実施例 93
94		H	H	H	H		-	実施例 94
95		H	H	H	H		-	実施例 95
96	CF ₃	H	F	H	H		-	実施例 96
97		H	H	H	H		-	実施例 97
98		H	H	H	H		-	実施例 98

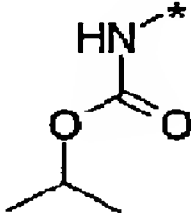
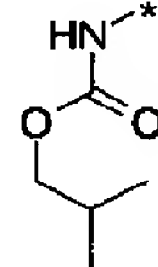
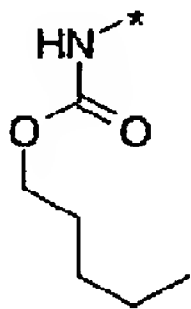
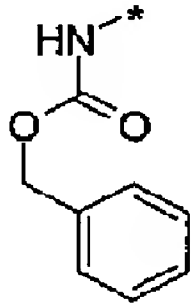
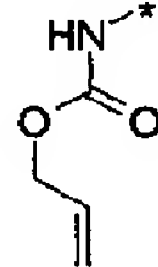
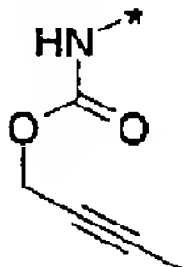
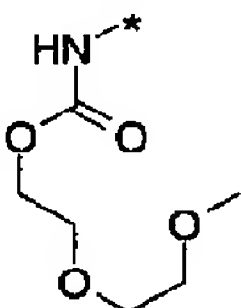
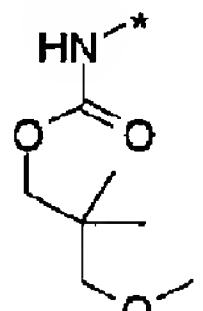
[0093] [表4-2]

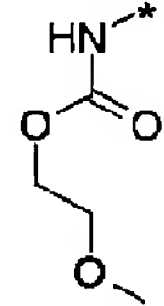
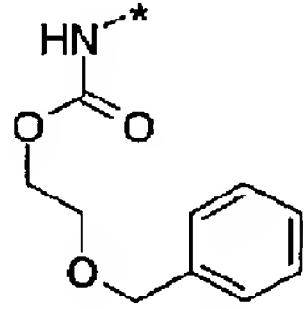
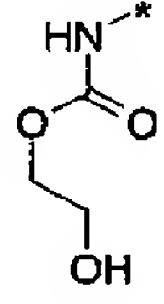
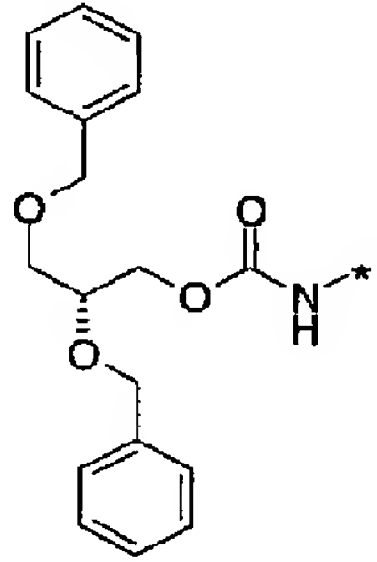
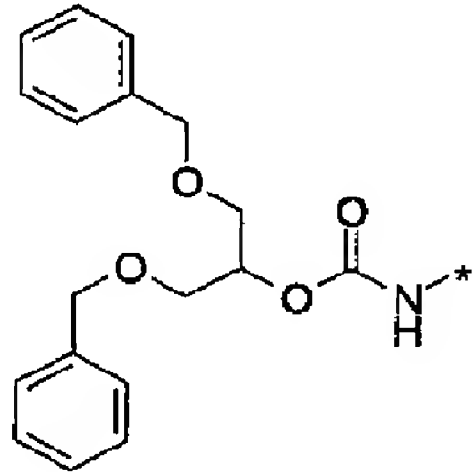
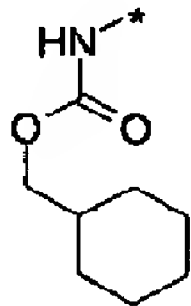
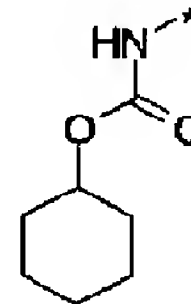
99	Et	H	H	H	H		-	实施例 99
100		H	H	H	H		-	实施例 100
101		H	H	H	H		-	实施例 101
102		H	H	H	H		-	实施例 102
103		H	H	H	H		-	实施例 103
104	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 104
105	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 105
106	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 106
107	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 107
108	Me	H	H	H	H		-	实施例 108

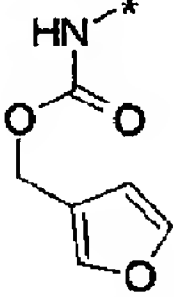
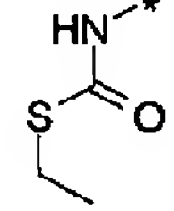
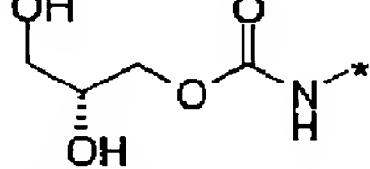
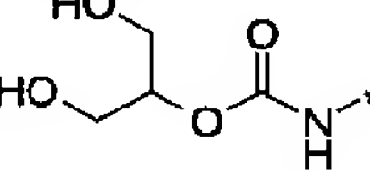
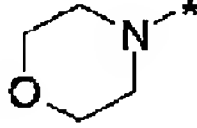
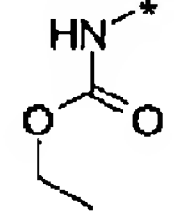
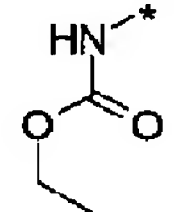
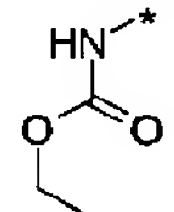
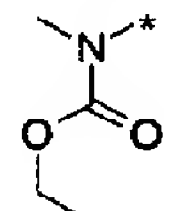
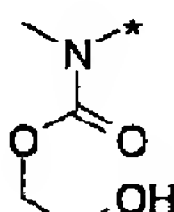
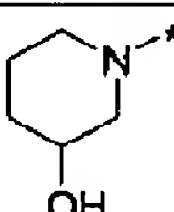
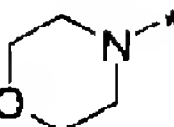
[0094] [表4-3]

109	-	-	-	-	-			实施例 109
110		H	H	H	H		-	实施例 110
111		H	H	H	H		-	实施例 111
112	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 112
113	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 113
114	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 114
115	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 115
116	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 116
117	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 117
118	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 118
119	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 119
120	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 120

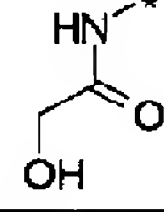
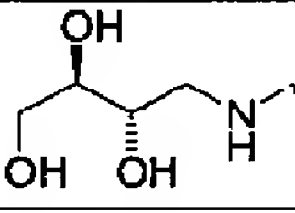
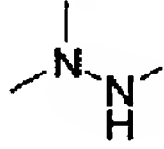
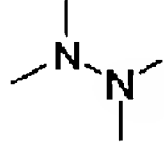
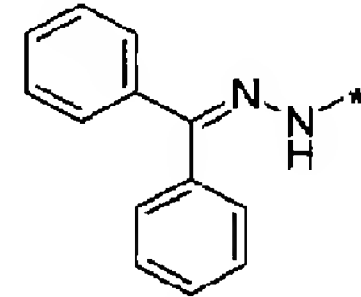
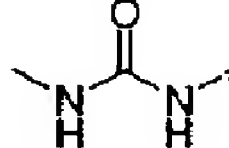
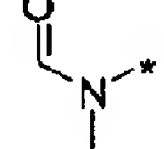
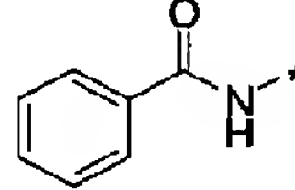
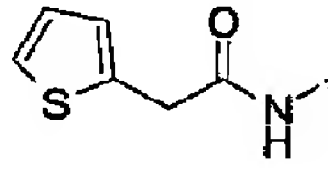
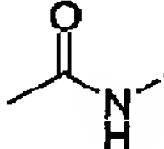
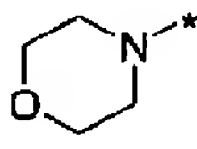
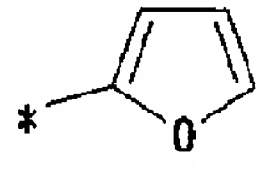
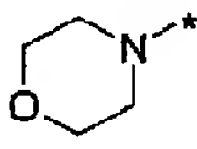
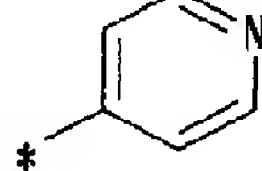
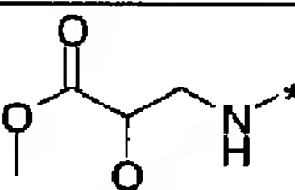
[0095] [表4-4]

1 2 1	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 2 1
1 2 2	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 2 2
1 2 3	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 2 3
1 2 4	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 2 4
1 2 5	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 2 5
1 2 6	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 2 6
1 2 7	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 2 7
1 2 8	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 2 8

1 2 9	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 2 9
1 3 0	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 0
1 3 1	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 1
1 3 2	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 2
1 3 3	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 3
1 3 4	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 4
1 3 5	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 5

1 3 6	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 6
1 3 7	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 7
1 3 8	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 8
1 3 9	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 3 9
1 4 0		H	H	H	H		-	实施例 1 4 0
1 4 1	CF ₃	H	F	H	H		-	实施例 1 4 1
1 4 2	OCF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 4 2
1 4 3	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 4 3
1 4 4	CF ₃	H	H	H	H		-	实施例 1 4 4
1 4 5	Me	H	OH	H	H		-	实施例 1 4 5
1 4 6	Cl	H	H	H	H		-	实施例 1 4 6

[0098] [表4-7]

1 4 7	H	H	H	H	H		-	実施例 1 4 7
1 4 8	H	H	H	H	H		-	実施例 1 4 8
1 4 9	CF ₃	H	H	H	H		-	実施例 1 4 9
1 5 0	CF ₃	H	H	H	H		-	実施例 1 5 0
1 5 1	CF ₃	H	H	H	H		-	実施例 1 5 1
1 5 2	CF ₃	H	H	H	H		-	実施例 1 5 2
1 5 3	CF ₃	H	H	H	H		-	実施例 1 5 3
1 5 4	CF ₃	H	H	H	H		-	実施例 1 5 4
1 5 5	CF ₃	H	H	H	H		-	実施例 1 5 5
1 5 6	H	H	H	H	H		-	実施例 1 5 6
1 6 2	-	-	-	-	-			実施例 1 6 2
1 6 3	-	-	-	-	-			実施例 1 6 3
1 6 4	CF ₃	H	H	H	H		-	実施例 8 7

[0099] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

(90): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2
H-イソキノリン-1-オン、

- (91): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (92): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-*o*-トリル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (93): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (94): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (95): 7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-[2-(メチルフェニルアミノ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (96): 3-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (97): 7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (98): 3-ビフェニル-2-イル-7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (99): 3-(2-エチルフェニル)-7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (100): 7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (101): 4-{2-[7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-3-イル]フェニル}ピペラジン-1-カルボン酸-*t*-ブチル、
- (102): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-ピペラジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (103): 7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (104): 7-チオモルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (105): 7-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (106): 7-((R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (107): 7-((S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (108): 7-モルホリン-4-イル-3-オトリル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (109): 7-モルホリン-4-イル-3-ナフタレン-2-イル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (110): 3-(2-ジメチルアミノフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (111): 7-モルホリン-4-イル-3-(2-ピロリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (112): 7-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (113): 7-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (114): 7-イミダゾール-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (115): 7-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (116): 7-テトラゾール-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (117): 7-((R)-3-ベンジルオキシ-2-メチルアミノプロピルアミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (118): 7-((R)-4-ベンジルオキシメチル-3-メチルイミダゾリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (119): 7-メチルアミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (120): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸プロピル、
- (121): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸イソプロピル、
- (122): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸イソブチル、
- (123): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸ペンチル、
- (124): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸ベンジル、
- (125): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸アリル、
- (126): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸ブタ-2-イニル、
- (127): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-(2-メトキシエトキシ)エチル、
- (128): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、
- (129): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-メトキシエチル、
- (130): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-ベンジルオキシエチル、
- (131): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-ヒドロキシエチル、
- (132): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸(R)-2, 3-ビスベンジルオキシプロピル、
- (133): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]-カルバミン酸2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチルエチル、

- (134): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸シクロヘキシルメチル、
- (135): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸シクロヘキシル、
- (136): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸フラン-3-イルメチル、
- (137): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]チオカルバミン酸S-エチル、
- (138): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸(R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル、
- (139): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、
- (140): [3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル、
- (141): [3-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル、
- (142): [1-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル、
- (143): メチル[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル、
- (144): メチル[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-ヒドロキシエチル、
- (145): 3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (146): 3-(2-クロロフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (147): 2-ヒドロキシ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド、
- (148): 3-フェニル-7-((2S, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルアミノ)-2H-イソ

キノリン-1-オン、

(149): 7-(2, 2-ジメチルヒドラジノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(150): 3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-7-(1, 2, 2-トリメチルヒドラジノ)-2H-イソキノリン-1-オン、

(151): 7-(N-ベンズヒドリリデンヒドラジノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(152): 1-メチル-3-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]尿素、

(153): N-メチル-N-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]ホルムアミド、

(154): N-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]ベンズアミド、

(155): N-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]-2-チオフエン-2-イルアセトアミド、

(156): N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド、

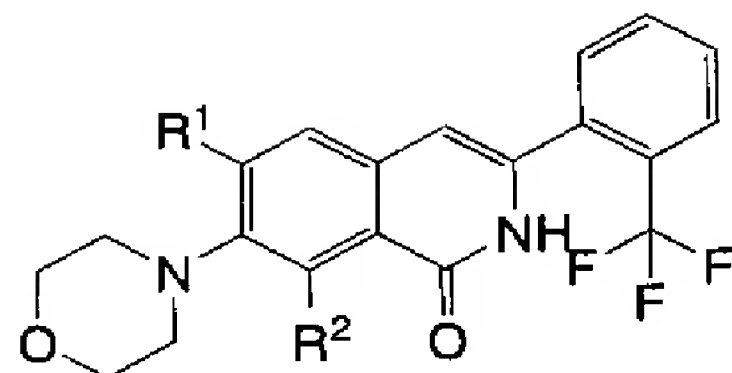
(162): 3-フラン-2-イル-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(163): 7-モルホリン-4-イル-3-ピリジン-4-イルイソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩、

(164): 2-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ]プロピオン酸メチル。

[0100] さらに、本発明の化合物の具体例には、以下の式:

[0101] [化8]



[0102] および表5に示される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

[0103] [表5]

化合物番号	R ¹	R ²	実施例
1 5 7	C l	H	実施例 1 5 7
1 5 8	H	C l	実施例 1 5 8
1 5 9	C l	C l	実施例 1 5 9
1 6 0	F	H	実施例 1 6 0
1 6 1	H	F	実施例 1 6 1

[0104] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

(157): 6-クロロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(158): 8-クロロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(159): 6, 8-ジクロロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(160): 6-フルオロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(161): 8-フルオロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン。

[0105] 次に本発明化合物の製造方法について説明する。なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場

合、例えば、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、製造を実施することができる。ここで保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Sythesis” (第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。一般式(1)で示される本発明化合物の製造方法としては、種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成できるが、代表的なものとしては例えば以下に示す方法により製造することができる。

[0106] 代表的製造方法

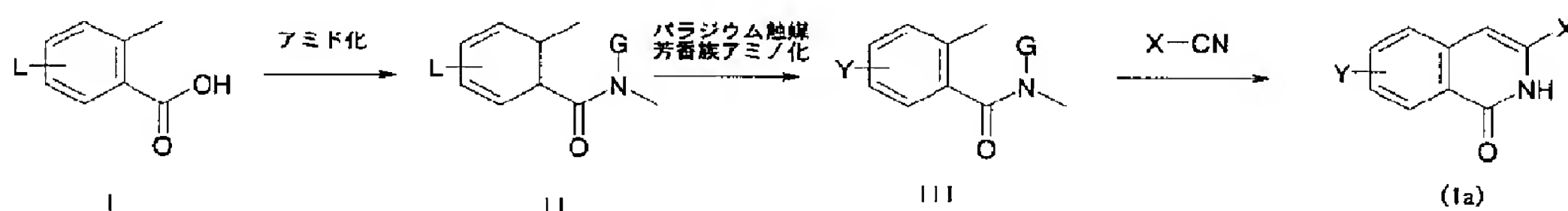
製造方法1

本発明に関わる式(1)であらわされる化合物は例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。本発明の化合物はいずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法により製造することができる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造してもよい。なお以下の反応工程1〜4およびその説明においてX, Yは、 Y^2 , Y^3 を示し、 Y^1 , Y^2 , Y^3 および Y^4 は前記式(1)に記載のものと同意義である。また以下の反応式において使用する略号は、当該技術分野の当業者が理解しうる通常の意味を有するものである。またLは塩素原子または臭素原子であり、Gは水素または、メチル基などの C_{1-4} アルキル基であり、Tは、 C_{1-6} アルキル基である。

[0107] 1. 式(1)化合物(1a)の一般的合成法(Y^1 及び Y^4 が水素原子)

反応工程1

[0108] [化9]



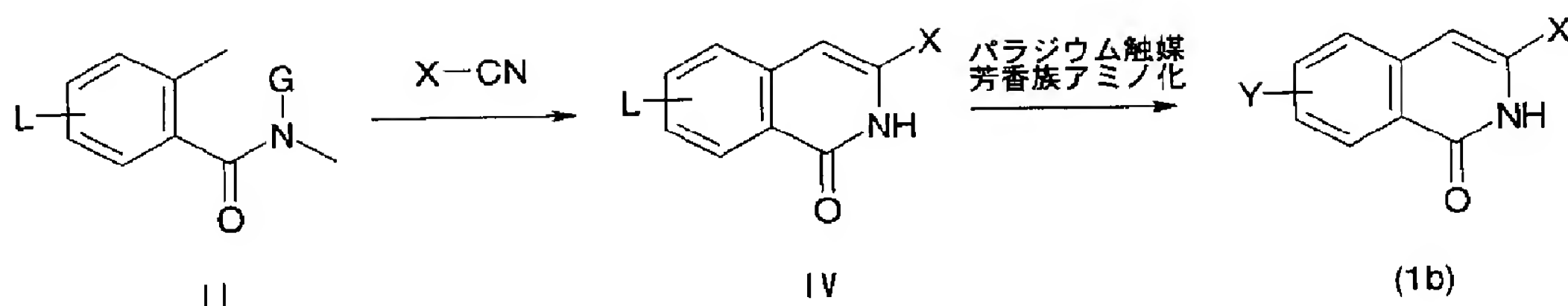
[0109] 2-メチルベンズアミド誘導体IIは、既存の2-メチル安息香酸誘導体Iを通常のアミ

ド化の方法を用いることにより容易に得ることができる。式IIIで表される化合物は、得られた2-メチルベンズアミド誘導体IIを単離精製後、公知の方法(芳香族アミノ化反応: Wolfe, J. P., J. Org. Chem., 65, 1158-1174 (2000)、Harris, M. C., Org. Lett., 4, 2885-2888 (2002)、Huang, X., Org. Lett., 3, 3417-3419 (2001))を用いて製造することができる。すなわち、式IIIで表される化合物は、2-メチルベンズアミド誘導体IIを適当な溶媒(トルエン、THF、1, 4-ジオキサン、キシレン、ジメトキシエタンなど)、適当なパラジウム触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ など)、配位子(例えば、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、BINAP、DPPF、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2', 6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2', 4', 6'-トリイソプロピル-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、1, 3-ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩など)、および塩基(t-BuONa 、 LiHMDS 、 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 など)存在下、市販試薬あるいは公知の方法で調製した適当なアミンと適当な温度(室温から溶媒の沸点)で反応させることにより製造することができる。得られた式IIIで表される化合物から公知の方法(米国特許第4942163号明細書; Won-Jea Cho, et al., Arch. Pharm. Res., 20, 264-268 (1997); Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 41-46 (1998); Arch. Pharm. Res., 24, 276-280 (2001); Bioorg. Med. Chem. 10, 2953-2961 (2002))を用いることより式(1a)で表される化合物を製造することができる。すなわち、式(1a)で表される化合物は式IIIで表される化合物を適当な溶媒中(例えばTHF及び Et_2O)、適当な塩基(例えば、LDA、 t-BuLi 、 s-BuLi および BuLi)にて適当な温度(たとえば、 -78°C から溶媒沸点まで)でリチオ化し、適当な温度(たとえば、 -78°C から溶媒沸点)において市販試薬あるいは公知の方法で調製した芳香族あるいはヘテロ芳香族ニトリル誘導体と反応させることによって得ることができる。

[0110] 2. 式(1)の化合物(1b)の一般的合成法(Y^1 及び Y^4 が水素原子)

反応工程2

[0111] [化10]

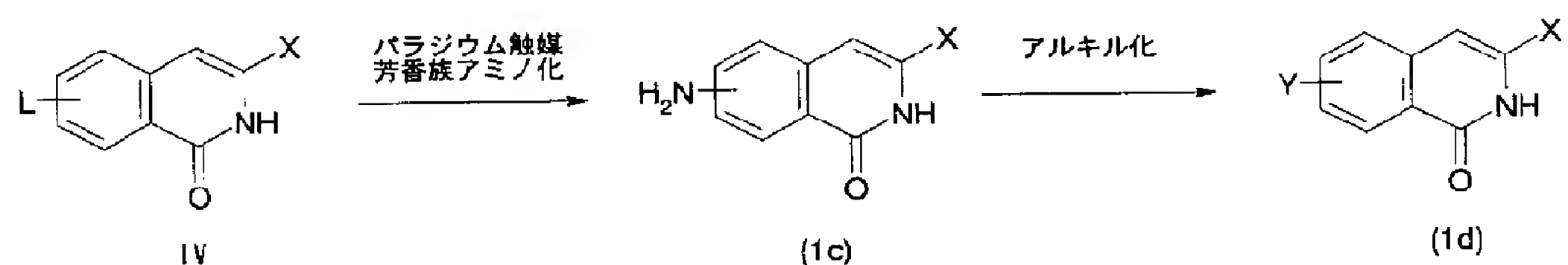


[0112] 反応工程1で得られた2-メチルベンズアミド誘導体IIを、反応工程1と同様に公知の方法(米国特許第4942163号明細書; Won-Jea Cho, et al., Arch. Pharm. Res., 20, 264-268 (1997); Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 41-46 (1998); Arch. Pharm. Res., 24, 276-280 (2001); Bioorg. Med. Chem. 10, 2953-2961 (2002))を用いることより、式(IV)で表される化合物を得ることができる。また式(1b)で表される化合物は反応工程1と同様に公知の方法(芳香族アミノ化反応: Wolfe, J. P., J. Org. Chem., 65, 1158-1174 (2000); Harris, M. C., Org. Lett., 4, 2885-2888 (2002); Huang, X., Org. Lett., 3, 3417-3419 (2001))を用いて式(IV)で表される化合物から製造することができる。

[0113] 3. 式(1)の化合物(1d)の一般的合成法(Y^1 及び Y^4 が水素原子)

反応工程3

[0114] [化11]

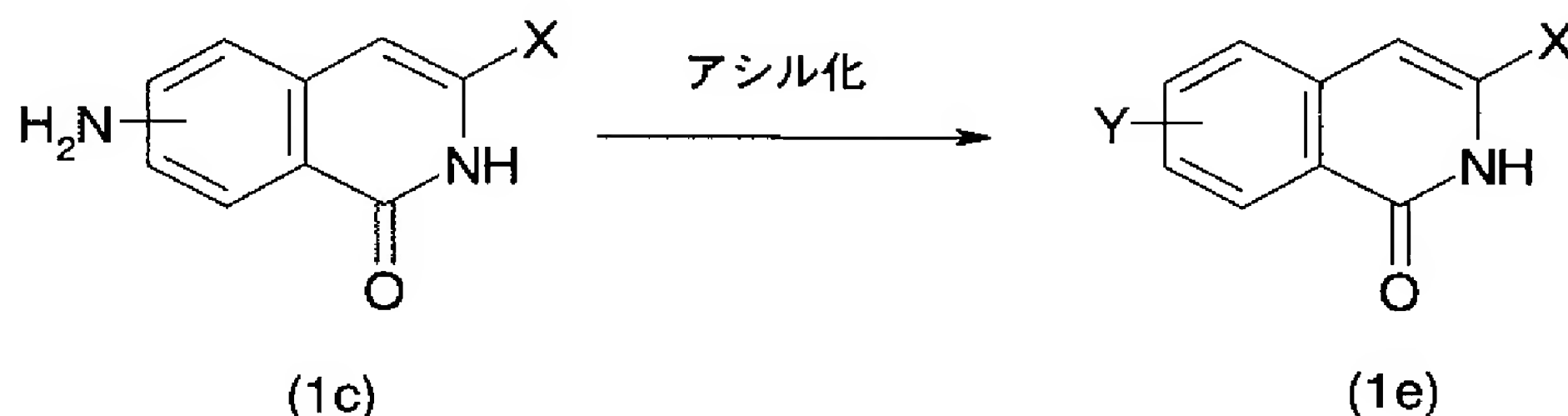


[0115] 式(1c)で表される化合物は、反応工程2において用いる式(IV)で表される化合物から反応工程2と同様に公知の方法(芳香族アミノ化反応: Wolfe, J. P., J. Org. Chem., 65, 1158-1174 (2000); Harris, M. C., Org. Lett., 4, 2885-2888 (2002); Huang, X., Org. Lett., 3, 3417-3419 (2001))を用いて製造することができる。得られた式(1c)で表される化合物を公知の方法(たとえば、還元的アミノ化反応)を用いて式(1d)で表される化合物を製造することができる。

[0116] 4. 式(1)の化合物(1e)の一般的合成法(Y^1 及び Y^4 が水素原子)

反応工程4

[0117] [化12]

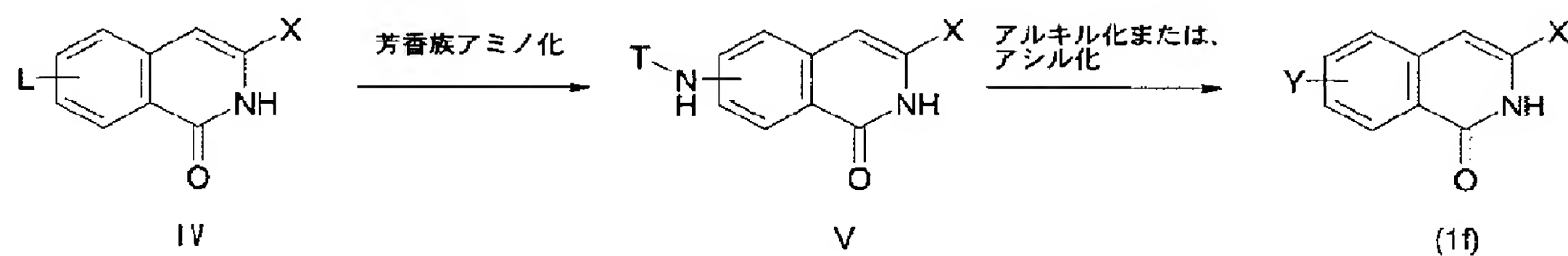


[0118] 式(1e)で表される化合物は、反応工程3において用いる(1c)で表される化合物から通常のアシル化反応を用いて製造することができる。すなわち、式(1c)で表される化合物を適当な溶媒(トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、キシレンジメトキシエタン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)、適当な塩基(例えばトリエチルアミン、ピリジンなど)と、酸無水物または酸ハロゲン化物存在下、適当な温度(−78℃から溶媒沸点)で反応させることにより製造することができる。

[0119] 5. 式(1)の化合物(1f)の一般的合成法(Y^1 及び Y^4 が水素原子)

反応工程5

[0120] [化13]



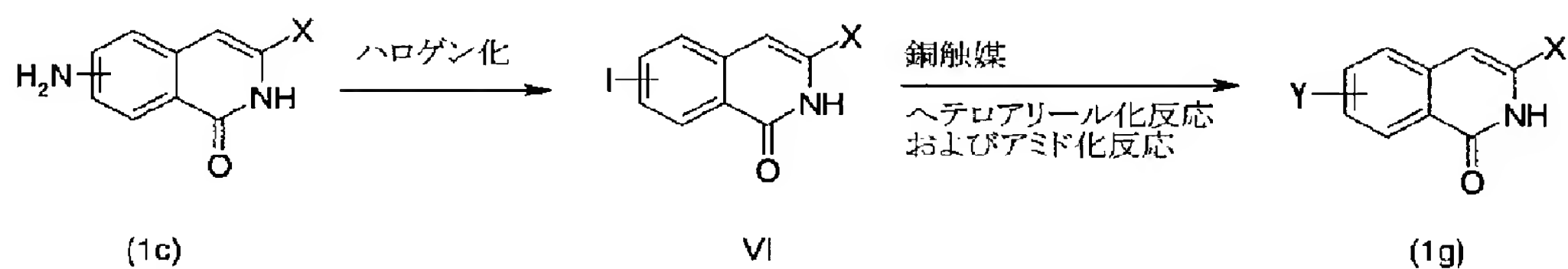
[0121] 式(V)で表される化合物は、式(IV)で表される化合物に対し公知の方法(芳香族アミノ化:Fukuyama, T. , Org. Lett. , 15, 4987-4990(2003))により合成することができる。すなわち式(V)で表される化合物は、式(IV)で表される化合物を適当な溶媒(N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)、適当な銅触媒(金属銅(粉末)、塩化銅(I)、酸化銅(I)、酸化銅(II)、塩化銅(II)、硫酸銅(II)、酢酸銅(II)アセト酢酸銅(II)、ヨウ化銅(I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I)など)、および塩

基(酢酸セシウム、リン酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムt-ブトキシド、ヘキサメチルジシラザンカリウム、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、フォスファゼンなど)存在下、市販試薬あるいは公知の方法で調製した適当なアミノ化合物と、適当な温度(室温から溶媒の沸点)で反応させることにより製造することができる。式(1f)で表される化合物は、得られた式(V)で表される化合物から反応工程3-4と同様の方法により製造できる。

[0122] 6. 式(1)の化合物(1g)の一般的合成法(Y^1 及び Y^4 が水素原子)

反応工程6

[0123] [化14]



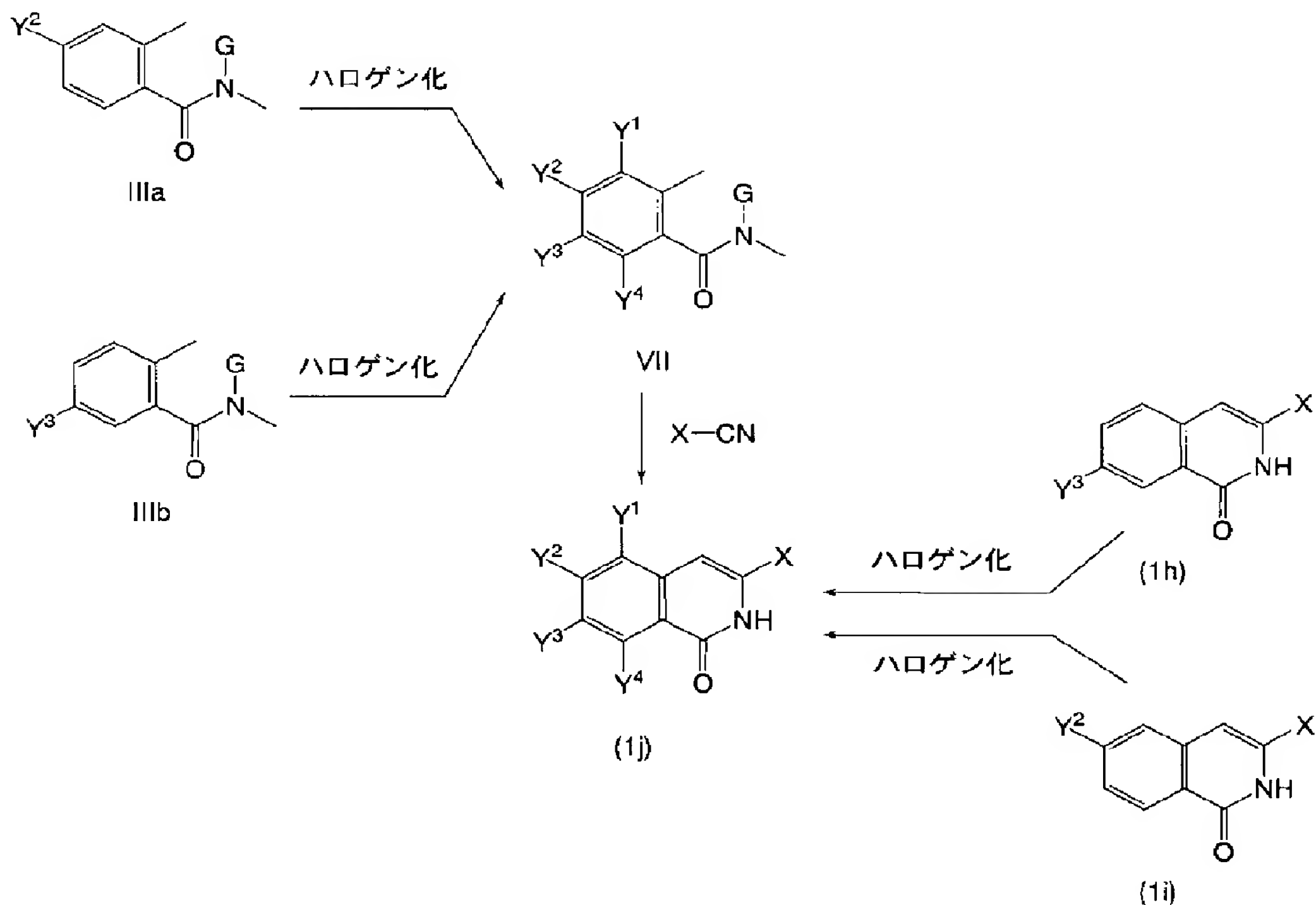
[0124] 式(VI)で表される化合物は、反応工程3において用いる式(1c)で表される化合物からサンドマイヤー反応などのハロゲン化反応を用いることにより容易に得ることができる。式(1g)で表される化合物は、式(VI)で表される化合物から公知の方法(銅触媒ヘテロアリール化反応およびアミド化反応: Buchwald, S. L., J. Am. Chem. Soc., 123, 7727-7729 (2001)、Buchwald, S. L., J. Am. Chem. Soc., 124, 7421-7428 (2002))を用いて製造することができる。すなわち式(1g)で表される化合物は、式(VI)で表される化合物を適当な溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエンなど)、適当な銅触媒(金属銅(粉末)、塩化銅(I)、酸化銅(I)、酸化銅(II)、塩化銅(II)、硫酸銅(II)、酢酸銅(II)アセト酢酸銅(II)、ヨウ化銅(I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I)など)、配位子(1, 2-シクロヘキサンジアミン、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン、1, 10-フェナンスロリンなど)、および塩基(リン酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムt-ブトキシド、ヘキサメチルジシラザンカリウム、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、フォスファゼンなど)存在下、市販試薬あるいは公知の方法で調製した適当なヘテロ芳香族化合物またはアミド化合物と、適当な温度(室温から溶媒の

沸点)で反応させることにより製造することができる。

[0125] 7. 式(1)化合物(1j)の一般的合成法(Y^1 および Y^4 は、独立に、水素原子またはハロゲン原子)

反応工程7

[0126] [化15]



[0127] 式(VII)で表される化合物は、反応工程1で得られる2-メチルベンズアミド誘導体II Iを公知の方法(ハロゲン化:J. Org. Chem.、63(10)、3379-3385(1998)、Heterocycles, 29(4)、649-651(1989))を用いることにより製造できる。すなわち、式(VII)で表される化合物は、2-メチルベンズアミド誘導体IIIを適当な溶媒(アセトニトリル、塩化メチレンなど)にハロゲン化試薬(N, N'-ジフルオロ-2, 2'-ビピリジニウム ビス(テトラフルオロボラート)、N-クロロスクシンイミドなど)を適当な温度(-78°Cから溶媒沸点)で反応させることにより製造することができる。式(1j)で表される化合物は、得られた式(VII)で表される化合物を反応工程1での公知の方法(米国特許第4942163号明細書; Won-Jea Cho, et al., Arch. Pharm. Res., 20, 264-268 (1997); Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 41-46 (1998); Arch. Pharm. Res., 24, 276-280

(2001); Bioorg. Med. Chem. 10, 2953–2961 (2002))を用いることにより製造することができる。また、反応工程1から4で合成された式(1h)または、式(1i)で表される化合物を公知の方法(ハロゲン化: J. Org. Chem. , 63(10), 3379–3385 (1998)、Heterocycles, 29(4), 649–651 (1989))によっても製造できると考えられる。

[0128] 原料化合物の合成

本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。

[0129] 以上、本発明に係る式(1)の化合物の製造方法の一例を示したが、上述の反応工程に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

[0130] 本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、式(1)で表される化合物の全ての立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー(シス及びトランス幾何異性体を含む。))、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。

[0131] また本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

[0132] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

[0133] また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0134] 本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、優れた抗腫瘍作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。また、本発明に係る化合物またはその医

薬的に許容し得る塩は、乳癌、大腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、脳癌、前立腺癌、急性白血病、および胃癌のような種々の癌などの増殖性疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。

- [0135] これらの方法は、開示した本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。
- [0136] 本発明の医薬組成物を、癌などの増殖性疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的(静脈内的、筋肉内的、皮下的)、槽内的、腔内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的(点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム)投与および吸入(口腔内または鼻スプレー)などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出处方を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。
- [0137] 上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤(コーティング剤)、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。
- [0138] 例えば、賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。
- [0139] コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。
- [0140] 結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。
- [0141] 崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。
- [0142] 安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール

のようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェエノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及びソルビン酸を挙げることができる。

[0143] 矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

[0144] また、液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

[0145] 界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

[0146] 本発明の医薬組成物を、増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者(温血動物、特に人間)に対して、一般に有効な量は、有効成分(式(1)で表される本発明の化合物)として、経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.01〜1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり0.1〜300mgであり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは1〜5000mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.01〜1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり1〜5000mgである。これを症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0147] 以下本発明を実施例により更に詳しく説明するが本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なおNMR解析はJEOL社製JNM-EX270(270MHz)、JNM-GSX400(400MHz)あるいはJNM-A500(500MHz)を用いて行いNMRデータはppm(parts per million)で表わし、サンプル溶媒からの重水素ロック信号を参照した。質量スペクトルデータはJEOL社製JMS-DX303あるいはJMS-SX/SX102Aを用いて、また高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータは、Waters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(micromass社製ZMD)あるいはWaters社製2525勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(micromass社製ZQ)を用いて得た。高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記のいずれかを用いた。

[0148] 高速液体クロマトグラフィーの条件 1

カラム:Combi ODS (ODS, 5 μ m, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS, 5 μ m, 4. 6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS, 5 μ m, 4. 6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製)

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法:10%Bから95%B(3. 5分)、95%Bから10%B(1分)、10%Bで保持(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速:4. 0mL/分

高速液体クロマトグラフィーの条件2

カラム:Combi ODS (ODS, 5 μ m, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS, 5 μ m, 4. 6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS, 5 μ m, 4. 6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製)

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法:30%Bから35%B(0. 2分)、35%Bから98%B(3. 3分)、98%Bから30%B(1分)、30%Bで保持(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速:4. 0mL/分

高速液体クロマトグラフィーの条件3

カラム:Combi ODS (ODS, 5 μ m, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法:10%Bから95%B(2分)、95%Bで保持(1. 5分)、95%Bから10%B(1分)、10%Bで保持(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速:4. 0mL/分

有機合成反応には市販の試薬を更に精製しないで行った。室温とは20〜25℃程度の範囲を言う。すべての禁水性反応は窒素雰囲気下実施した。減圧下での濃縮

は或いは溶媒留去は特に言及しない限りロータリーエバポレータを用いて行ったものである。

[0149] 化合物の調製において、必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子の保護体を調製した後、保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は例えば「Greene and Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis" 第2版、John Wiley & Sons 1991」に記載の方法により実施した。

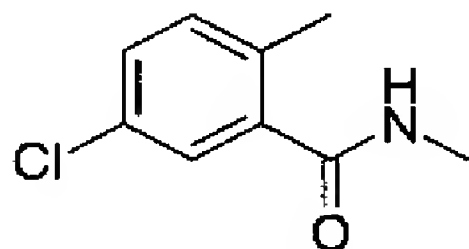
[0150] [実施例1]

7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド

[0151] [化16]



[0152] 5-クロロ-2-メチル安息香酸25.0g(147mmol)に塩化チオニル42.8mL(586mmol)を加え加熱還流下1.5時間攪拌した後、過剰の塩化チオニルを減圧下留去した。残った残渣を塩化メチレン140mLに溶解し、氷冷下にて40%メチルアミン水溶液34.2mL(440mmol)を滴下後0℃にて1昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3-3:2)で精製し、5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド 24.2g(90%)を無色固体として得た。

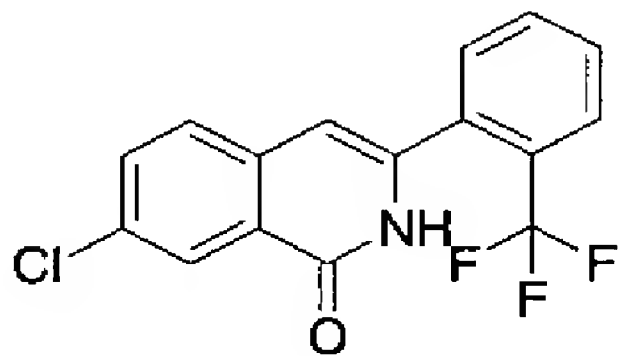
[0153] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.40(3H, s), 2.99(3H, d, $J=4.6$ Hz), 5.77(1H, brs), 7.15(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27(1H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 7.33(1H, d, $J=2.3$ Hz)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 184(M+H)。

[0154] 工程B

7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0155] [化17]



[0156] 1. 8MリチウムジイソプロピルアミドTHF溶液45.3mL(81.6mmol)をTHF68mLで希釈し、これに工程Aで調製した5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド5.0g(27.2mmol)のTHF溶液28mLを -78°C にて滴下した。これにさらに2-トリフルオロメチルベンズニトリル4.65g(27.2mmol)のTHF溶液28mLを加え、 -78°C にて2.5時間攪拌した。反応液を室温まで昇温し飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して生じた固体をろ取することにより7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 6.87g(78%)を無色固体として得た。

[0157] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.49(1H, s), 7.33–7.72(5H, m), 7.81–7.84(1H, d, $J=7.26\text{Hz}$), 8.32–8.33(1H, d, $J=1.65\text{Hz}$), 9.18(1H, brs)

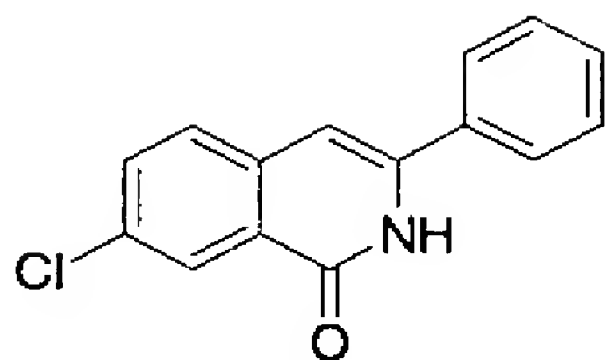
ESI(LC-MS positive mode) m/z 324(M+H)。

[0158] 以下に示す化合物(実施例2, 実施例3)は実施例1工程Bと類似の方法により合成した。

[0159] [実施例2]

7-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0160] [化18]

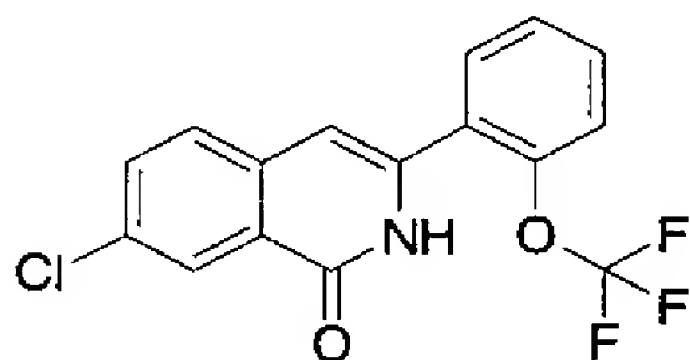


[0161] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.74 (1H, s), 7.26–7.56 (4H, m), 7.61–7.66 (3H, m), 8.28 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.02 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 256 (M+H)。

[0162] [実施例3]

7-クロロ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0163] [化19]

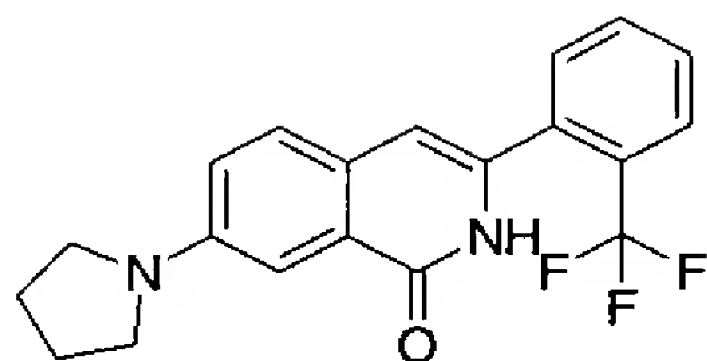


[0164] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.72 (1H, s), 7.51–7.56 (2H, m), 7.59–7.70 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.15 (1H, s), 11.81 (1H, s)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 340 (M+H)。

[0165] [実施例4]

7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0166] [化20]



[0167] 実施例1工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン500mg (1.54mmol)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル45.0mg (0.15mmol)、酢酸パラジウム17.0mg (0.075mmol) およびナトリウム*t*-ブトキシド713mg (7.42mmol)の混合物をトルエン15mLに懸濁し、これにピロリジン0.533mL (6.39mmol)を加え加熱還流下2時間攪拌した。反応液を放冷後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5)で精製することにより、7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 277.9mg (50%)を黄色固体として得た。

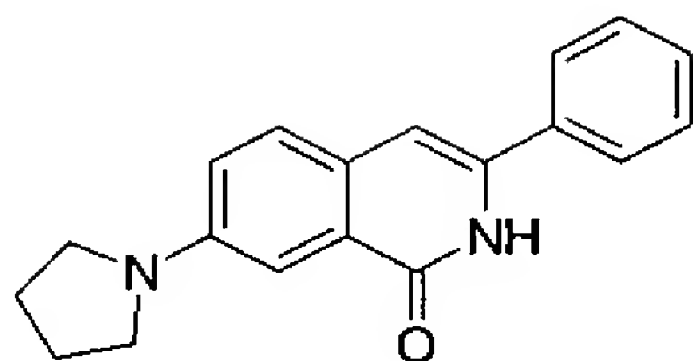
[0168] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.04–2.09 (4H, m), 3.40–3.45 (4H, m), 6.44 (1H, s), 7.00–7.04 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.42–7.67 (5.5H, m), 7.78–7.81 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.29 (0.5H, brs)
EI-MS m/z 358 (M^+)。

[0169] 以下に示す化合物(実施例5から実施例16)は実施例1、実施例2または実施例3で得られた化合物を出発原料とし、実施例4と類似の方法により合成した。

[0170] [実施例5]

3-フェニル-7-ピロリジン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0171] [化21]



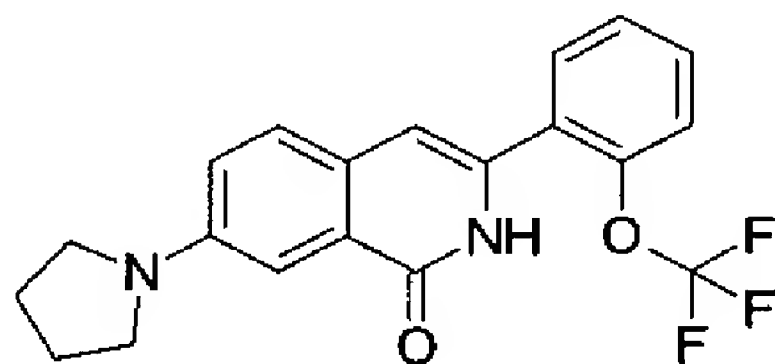
[0172] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.02–2.12 (4H, m), 3.40–3.45 (4H, m), 6.73 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.37–7.51 (5H, m), 7.59–7.65 (2H, m), 8.83 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 291 (M+H)。

[0173] [実施例6]

7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0174] [化22]



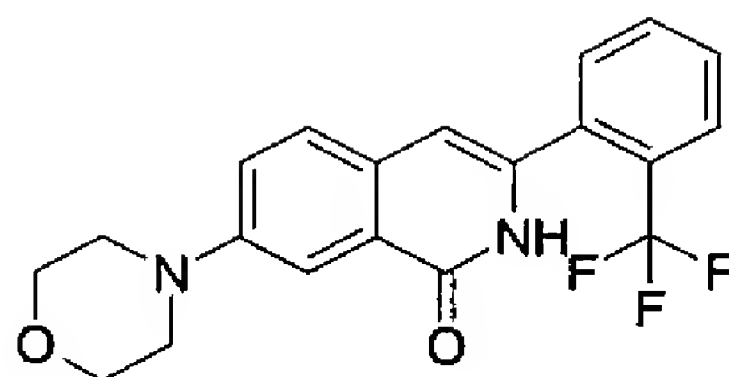
[0175] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.00–2.11 (4H, m), 3.39–3.47 (4H, m), 6.64 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.37–7.50 (5H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 8.60 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 375 (M+H)。

[0176] [実施例7]

7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0177] [化23]



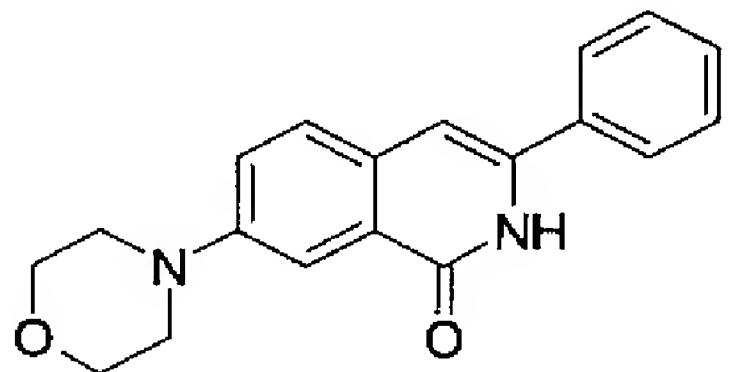
[0178] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.30–3.32 (4H, m), 3.89–3.91 (4H, m), 6.46 (1H, s), 7.35–7.37 (1H, dd, $J=2.3, 8.7\text{Hz}$), 7.49–7.51 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.53–7.67 (3H, m), 7.79–7.81 (2H, m), 8.54 (1H, brs)

EI-MS m/z 374 (M^+).

[0179] [実施例8]

7-モルホリン-4-イル-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0180] [化24]



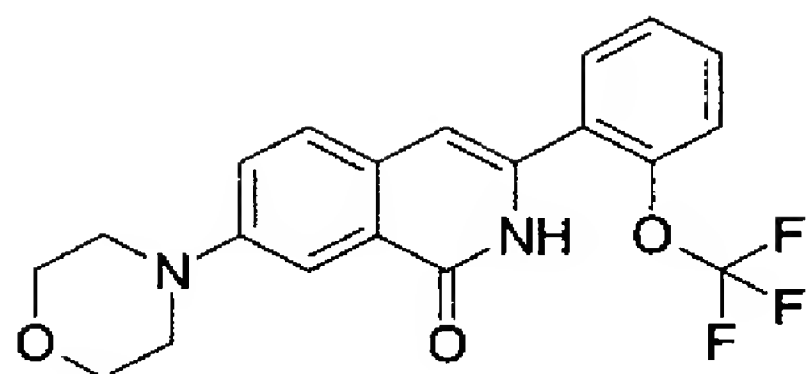
[0181] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.31 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.91 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 6.73 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.41–7.64 (6H, m), 7.79 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.84 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 307 ($\text{M}+\text{H}$).

[0182] [実施例9]

7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0183] [化25]



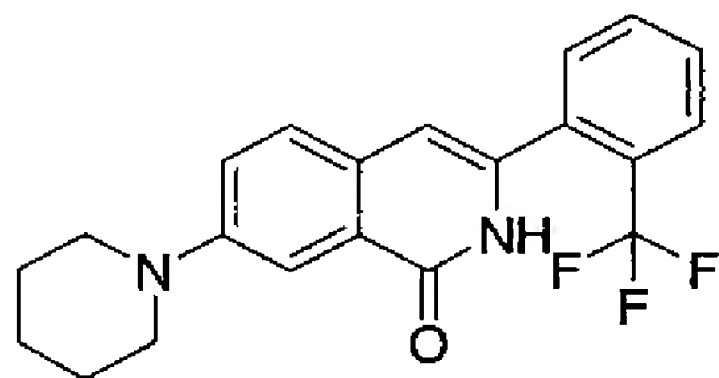
[0184] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.32 (4H, m), 3.90 (4H, m), 6.65 (1H, brs), 7.35–7.65 (6H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.60 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}$).

[0185] [実施例10]

7-ヒペリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0186] [化26]



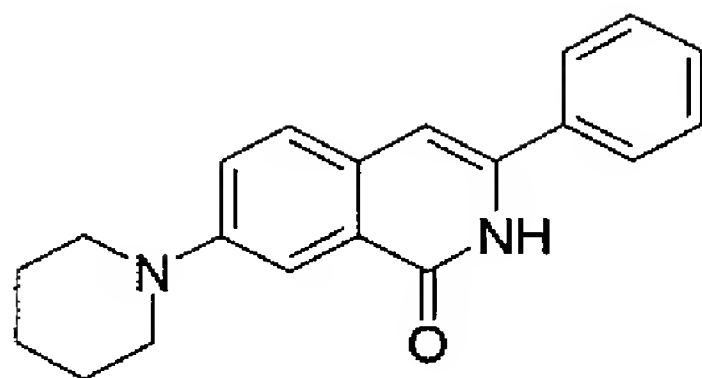
[0187] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.59–1.74 (6H, m), 3.31–3.35 (4H, m), 6.44 (1H, s), 7.36–7.65 (5H, m), 7.80–7.81 (2H, m), 8.37 (1H, brs)

EI-MS m/z 372 (M^+).

[0188] [実施例11]

3-フェニル-7-ヒペリジン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0189] [化27]

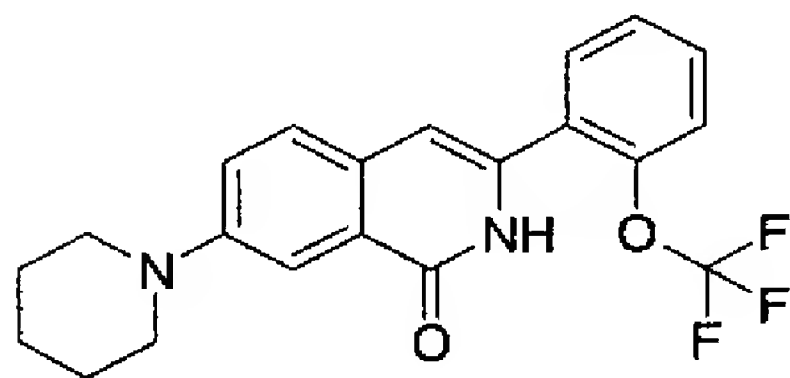


[0190] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.55–1.80 (6H, m), 3.33 (4H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=2.7, 8.9\text{Hz}$), 7.40–7.55 (4H, m), 7.59–7.64 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.65 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 305 ($M+H$).

[0191] [実施例12]

7-ピペリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0192] [化28]

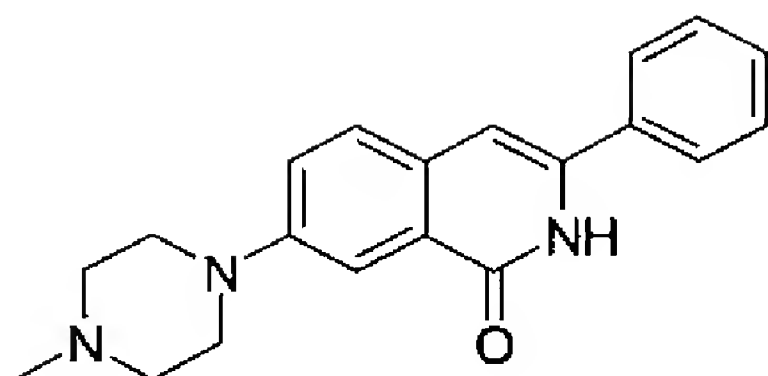


[0193] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.62–1.66 (2H, m), 1.71–1.77 (4H, m), 3.33 (4H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 6.62 (1H, s), 7.36–7.58 (5H, m), 7.59 (1H, dd, $J=2.0, 7.2\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.73 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 389 ($M+H$).

[0194] [実施例13]

7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0195] [化29]



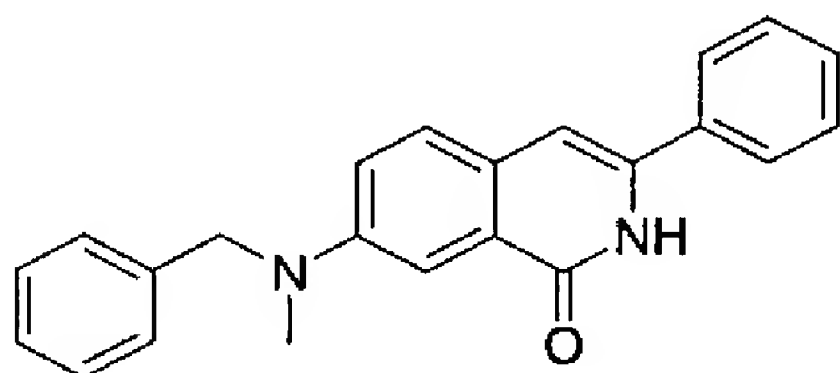
[0196] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 2.62 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.38 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 6.73 (1H, s), 7.35–7.54 (5H, m), 7.62–7.65 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.09 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 320 ($M+H$).

[0197] [実施例14]

7-(ベンジルメチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0198] [化30]



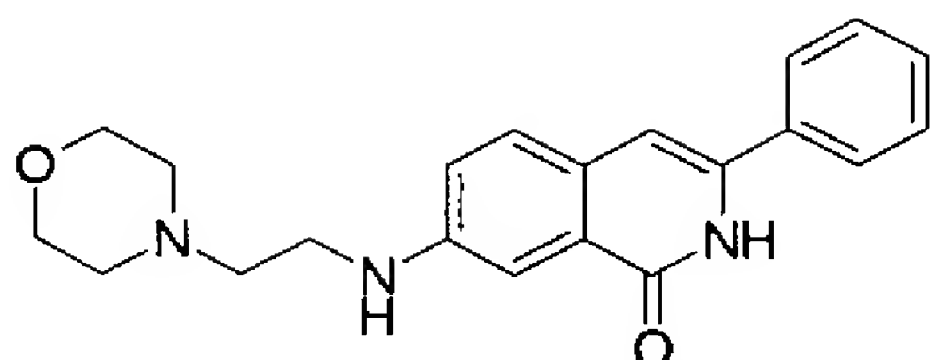
[0199] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.15 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.10–7.55 (10H, m), 7.57–7.70 (3H, m), 9.19 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 341 ($M+H$).

[0200] [実施例15]

7-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0201] [化31]



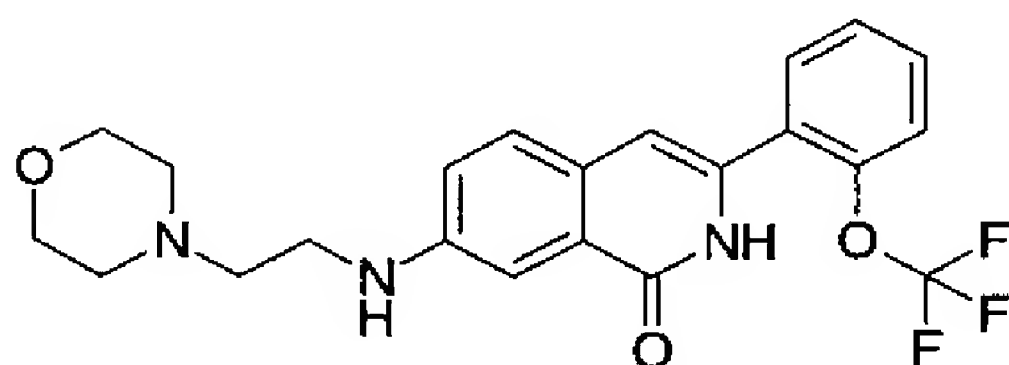
[0202] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.50 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 2.69 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.31 (2H, m), 3.74 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.71 (1H, brs), 6.71 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 7.38–7.51 (5H, m), 7.60–7.63 (2H, m), 8.94 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 350 (M+H).

[0203] [実施例16]

7-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0204] [化32]



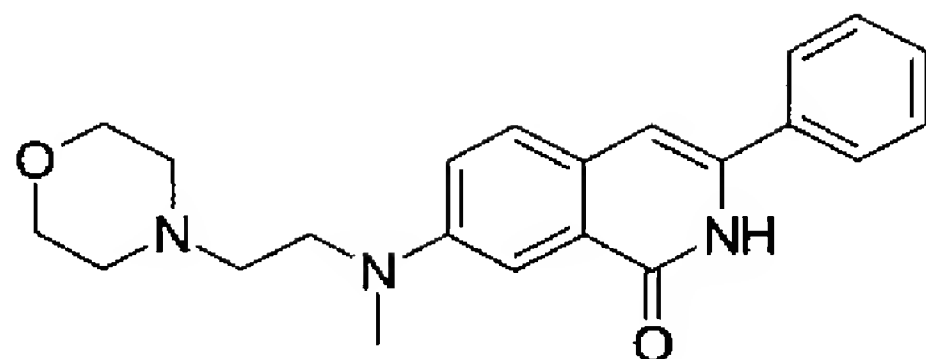
[0205] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.50 (4H, brs), 2.69 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.31 (2H, q, $J=4.2\text{Hz}$), 3.74 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.73 (1H, brs), 6.62 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=2.8, 8.4\text{Hz}$), 7.37–7.50 (5H, m), 7.58 (1H, dd, $J=1.8, 7.4\text{Hz}$), 8.64 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 434 (M+H).

[0206] [実施例17]

7-[メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0207] [化33]



[0208] 実施例15で得られた7-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 14.7mg (0.0241mmol) のメタノール溶液0.5mLに酢酸0.05mL、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム13.2mg (0.168mmol)を加え室温で6時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製することにより、7-[メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 12.8mg (84%)を黄色固体として得た。

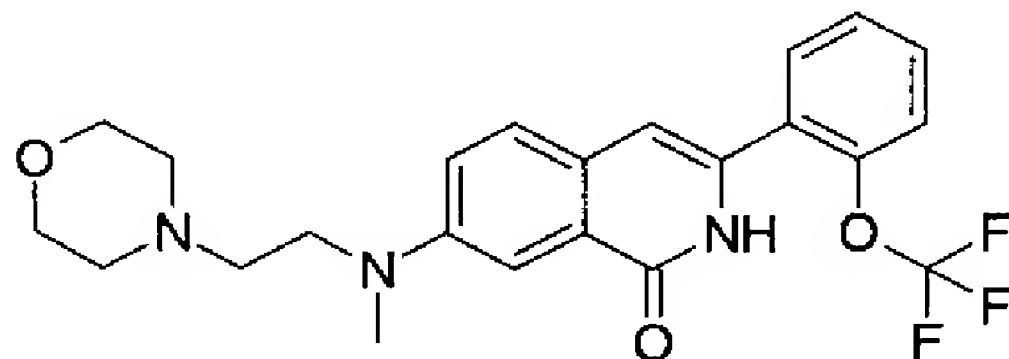
[0209] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.52 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.10 (3H, s), 3.61 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.72 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.73 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=2.8, 8.7\text{Hz}$), 7.38–7.66 (7H, m), 9.10 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 364 ($\text{M}+\text{H}$)。

[0210] [実施例18]

7-[メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0211] [化34]



[0212] 実施例16で得られた7-[メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-3-(2-トリ

フルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例17と類似の反応により合成した。

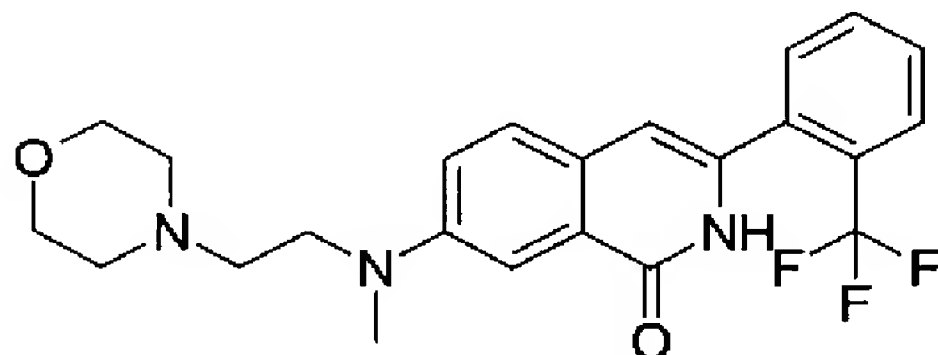
[0213] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.52 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.10 (3H, s), 3.61 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.72 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.37–7.50 (4H, m), 7.57–7.60 (2H, m), 8.65 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 448 ($M+H$)。

[0214] [実施例19]

7-[メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0215] [化35]



[0216] 実施例4と類似の反応に続き、実施例17と類似の反応を行うことにより合成した。

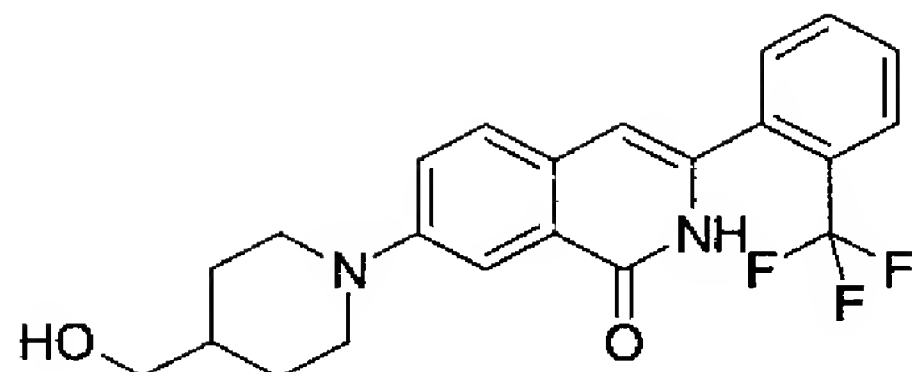
[0217] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.51–2.61 (6H, m), 3.10 (3H, s), 3.59–3.64 (2H, m), 3.70–3.74 (4H, m), 6.44 (1H, s), 7.16–7.21 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.44–7.47 (1H, d, $J=8.91\text{Hz}$), 7.52–7.67 (4H, m), 7.78–7.81 (1H, m), 8.32 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 432 ($M+H$)。

[0218] [実施例20]

7-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0219] [化36]



[0220] 実施例1工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 400mg (1.24mmol)、4-ピペリジンメタノール 427.2mg (3.708mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル 29.2mg (0.074mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 28.3mg (0.0309mmol)の混合物に1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液8.65mL (8.65mmol)を加え、加熱還流下1昼夜攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=25:1-20:1)で精製することにより、7-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 355.6mg (71%)を茶色固体として得た。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.27 (2H, dq, $J=3.5, 12.1$ Hz), 1.49-1.67 (1H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 2.76 (2H, dt, $J=2.0, 12.2$ Hz), 3.25-3.35 (2H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 4.51 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 6.37 (1H, s), 7.43-7.60 (4H, m), 7.61-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 11.38 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 403 (M+H)。

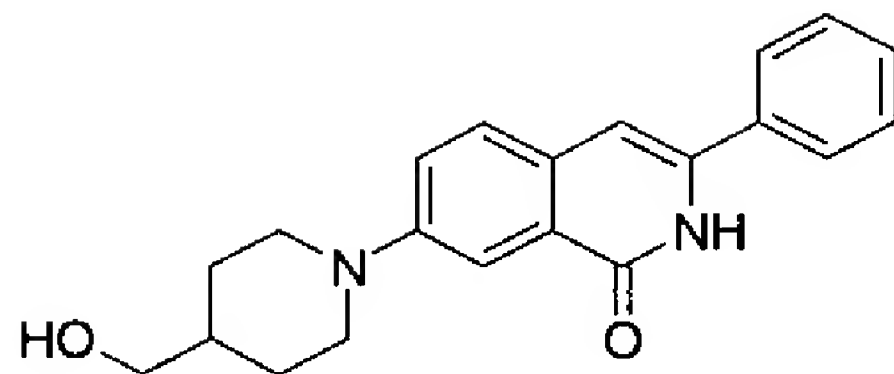
[0222] 以下に示す化合物(実施例21-37)は実施例1、実施例2または実施例3で得られた化合物を出発原料とし、実施例20と類似の方法により合成した。

[0223] [実施例21]

7-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オ

ン

[0224] [化37]



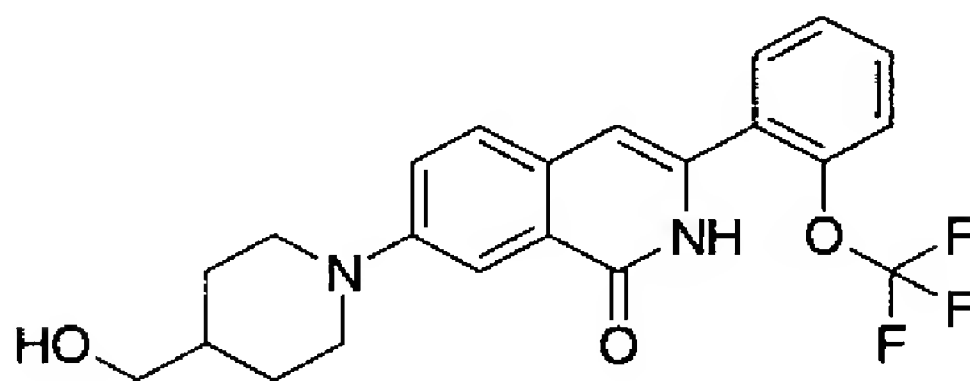
[0225] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.43 (2H, dq, $J=4.0, 12.2\text{Hz}$), 1.48–1.56 (1H, m), 1.63–1.81 (1H, m), 1.90 (2H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 2.86 (2H, dt, $J=2.3, 12.2\text{Hz}$), 3.45–3.65 (2H, m), 3.86–3.96 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.42–7.53 (4H, m), 7.63–7.69 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.08 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 335 (M+H).

[0226] [実施例22]

7-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0227] [化38]



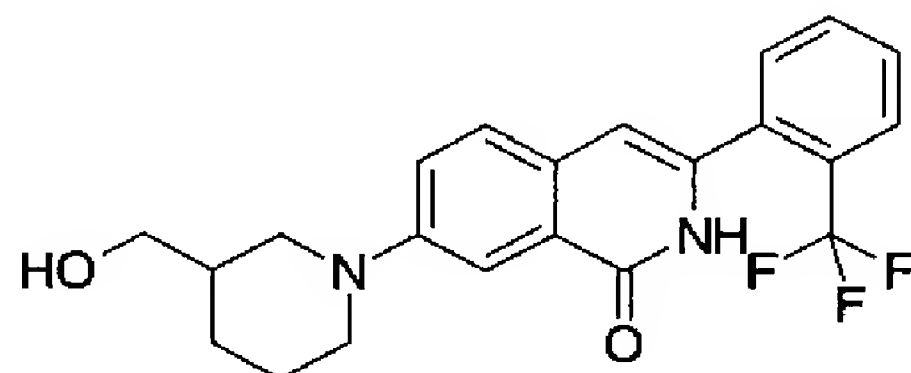
[0228] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25–1.48 (3H, m), 1.74 (1H, m), 1.89 (2H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 2.87 (2H, dt, $J=2.4, 12.2\text{Hz}$), 3.57 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.93 (2H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 6.33 (1H, s), 7.37–7.59 (6H, m), 7.82 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.60 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 419 (M+H).

[0229] [実施例23]

7-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-
2H-イソキノリン-1-オン

[0230] [化39]



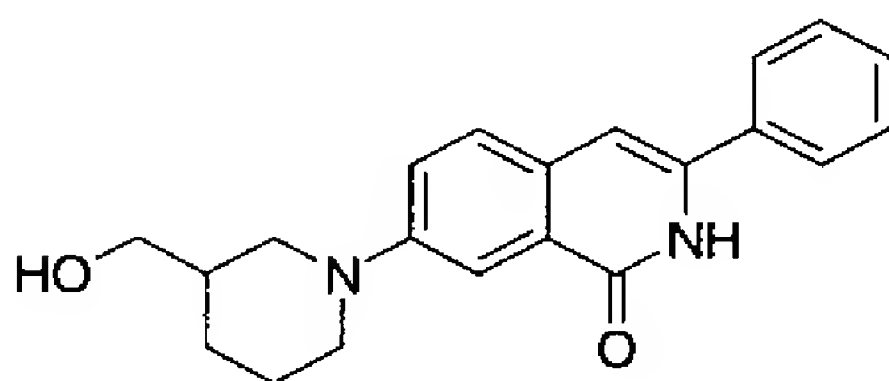
[0231] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16–1.33 (1H, m), 1.60–2.05 (5H, m), 2.73 (1H, dd, $J=9.9, 12.2\text{Hz}$), 2.90 (1H, dt, $J=3.0, 11.7\text{Hz}$), 3.55–3.81 (3H, m), 3.83–3.93 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 7.43–7.70 (4H, m), 7.75–7.84 (2H, m), 8.58 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 403 ($\text{M}+\text{H}$).

[0232] [実施例24]

7-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0233] [化40]



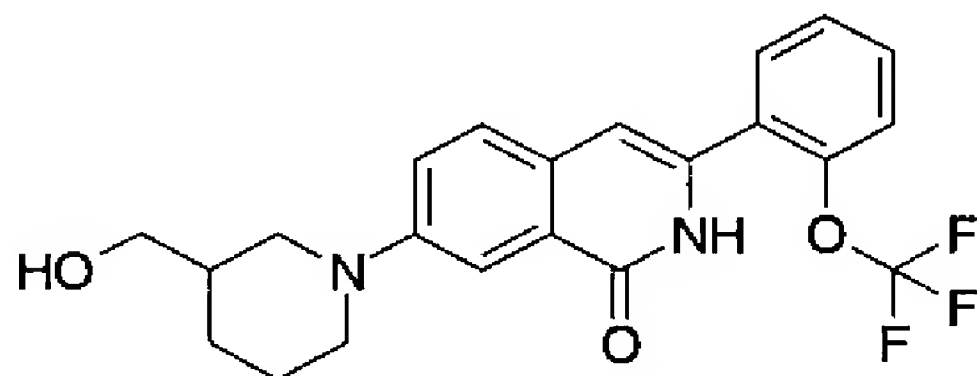
[0234] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.23–1.32 (1H, m), 1.64–2.07 (5H, m), 2.72 (1H, dd, $J=9.9, 12.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dt, $J=3.0, 12.2\text{Hz}$), 3.53–3.79 (3H, m), 3.90 (1H, dd, $J=3.5, 12.2\text{Hz}$), 6.72 (1H, s), 7.35–7.52 (5H, m), 7.59–7.65 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.23 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 335 (M+H)。

[0235] [実施例25]

7-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-
2H-イソキノリン-1-オン

[0236] [化41]



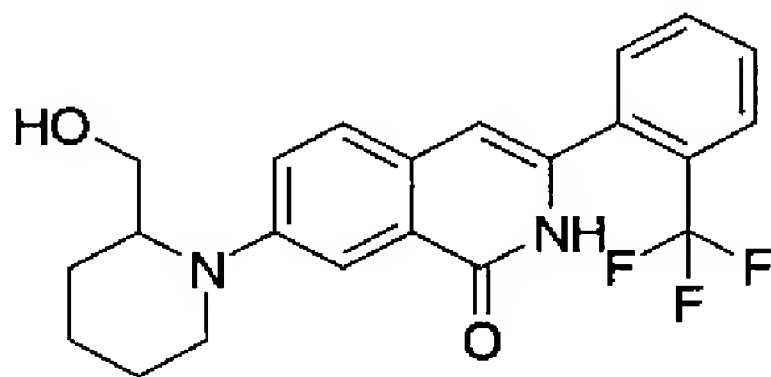
[0237] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20–1.28 (1H, m), 1.69–1.75 (1H, m), 1.82–1.88 (3H, m), 1.94–2.01 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J=10.4, 12.4\text{Hz}$), 2.90 (1H, dt, $J=2.8, 11.2\text{Hz}$), 3.58–3.70 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J=4.0, 12.0\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 7.37–7.50 (5H, m), 7.58 (1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.82 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 419 (M+H)。

[0238] [実施例26]

7-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-
2H-イソキノリン-1-オン

[0239] [化42]



[0240] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.80 (6H, m), 2.04–2.07 (1H, m), 3.12–3.20 (1H, m), 3.63–3.68 (2H, m), 3.86–3.93 (1H, m)

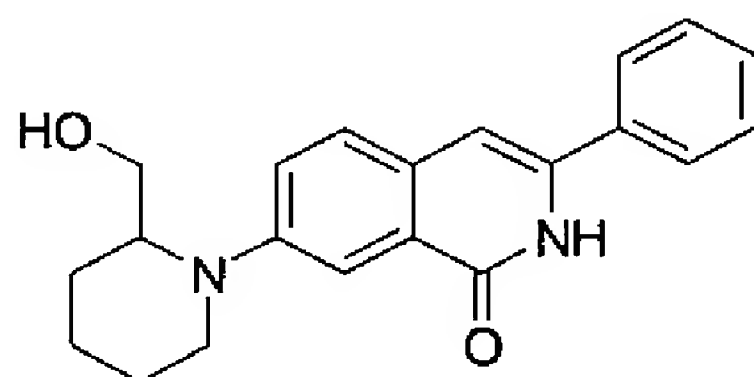
), 4. 12–4. 15(1H, m), 6. 45(1H, s), 7. 39–7. 43(1H, dd, J=2. 31, 8. 91Hz), 7. 45–7. 48(1H, d, J=8. 58Hz), 7. 52–7. 67(3H, m), 7. 78–7. 81(1H, m), 7. 85–7. 86(1H, d, J=2. 31Hz), 8. 54(1H, brs)

EI(positive mode)m/z 402(M⁺).

[0241] [実施例27]

7-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0242] [化43]



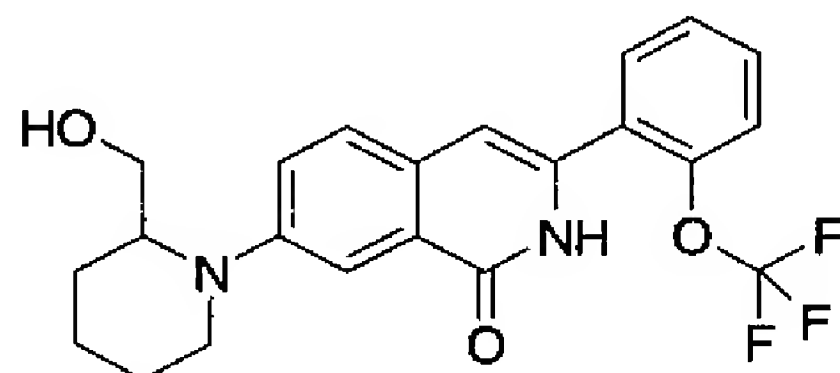
[0243] ¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1. 60–1. 88(6H, m), 2. 35(1H, br s), 3. 10–3. 22(1H, m), 3. 60–3. 73(2H, m), 3. 89(1H, dd, J=6. 9, 10. 9Hz), 4. 06–4. 18(1H, m), 6. 71(1H, s), 7. 35–7. 52(5H, m), 7. 60–7. 65(2H, m), 7. 85(1H, d, J=2. 6Hz), 9. 33(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 335(M+H).

[0244] [実施例28]

7-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0245] [化44]



[0246] ¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1. 61–1. 80(6H, m), 1. 94–1. 95

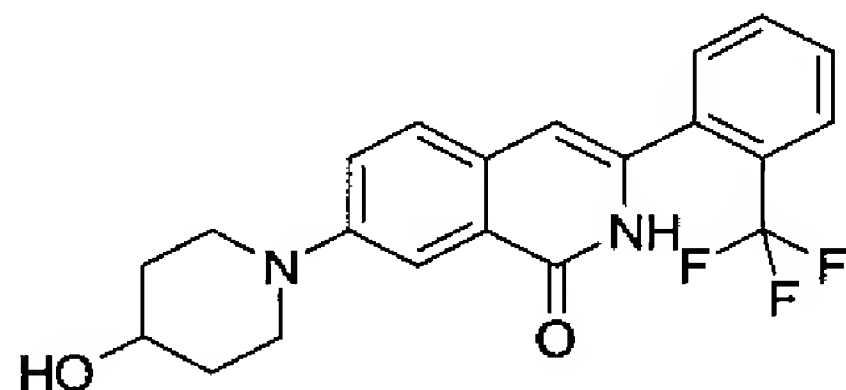
(1H, m), 3.12–3.20(1H, m), 3.65–3.73(2H, m), 3.87–3.93(1H, m), 4.13–4.16(1H, m), 6.62(1H, s), 7.37–7.51(5H, m), 7.57–7.60(1H, m), 7.85–7.86(1H, d, $J=2.31\text{Hz}$), 8.71(1H, brs)

EI(positive mode) m/z 418(M^+).

[0247] [実施例29]

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0248] [化45]



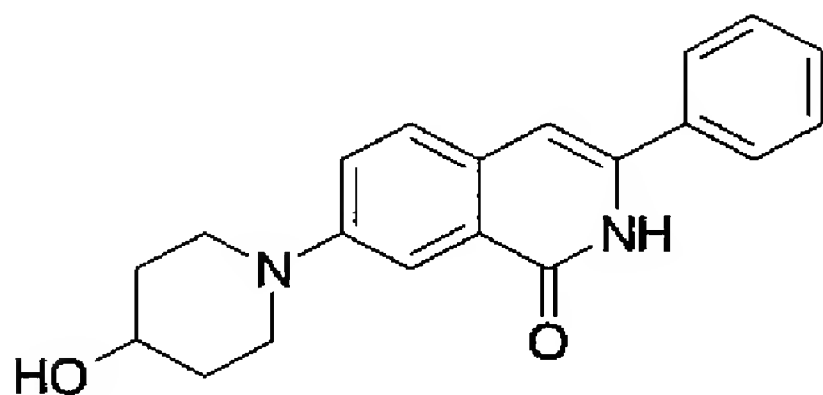
[0249] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.63–1.80(3H, m), 1.98–2.11(2H, m), 3.08(2H, ddd, $J=3.0, 9.9, 12.9\text{Hz}$), 3.67–3.80(2H, m), 3.85–3.98(1H, m), 6.45(1H, s), 7.38(1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.43–7.68(4H, m), 7.77–7.83(2H, m), 8.55(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 389($M+H$).

[0250] [実施例30]

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0251] [化46]



[0252] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58–1.80(3H, m), 1.98–2.11(2H, m), 3.03–3.15(2H, m), 3.68–3.79(2H, m), 3.85–3.98(1H, m)

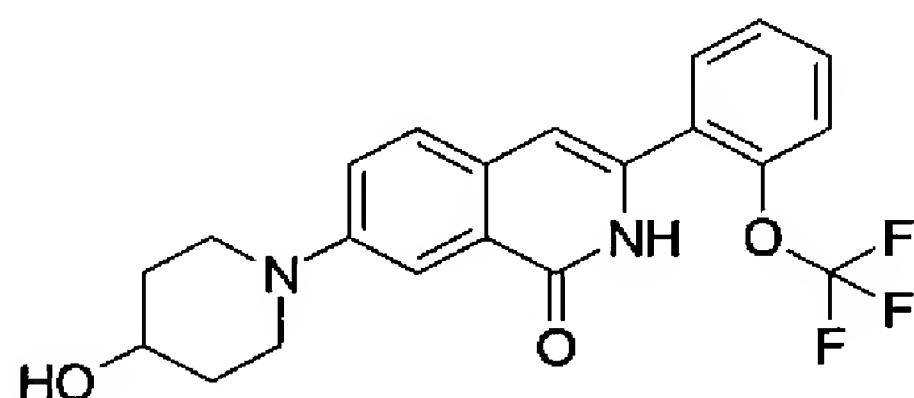
), 6.72 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz), 7.43–7.53 (4H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.83 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 321 (M+H)。

[0253] [実施例31]

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0254] [化47]



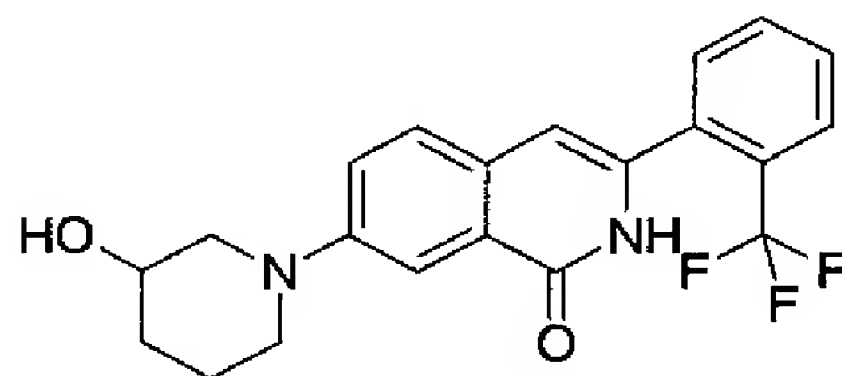
[0255] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.51 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 1.72 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 6.60 (1H, brs), 7.40–7.60 (6H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.60 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 405 (M+H)。

[0256] [実施例32]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0257] [化48]



[0258] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80 (2H, m), 1.82–2.02 (2H, m), 2.13–2.21 (1H, m), 3.22 (1H, dd, $J=6.1, 12.7$ Hz), 3.18–3

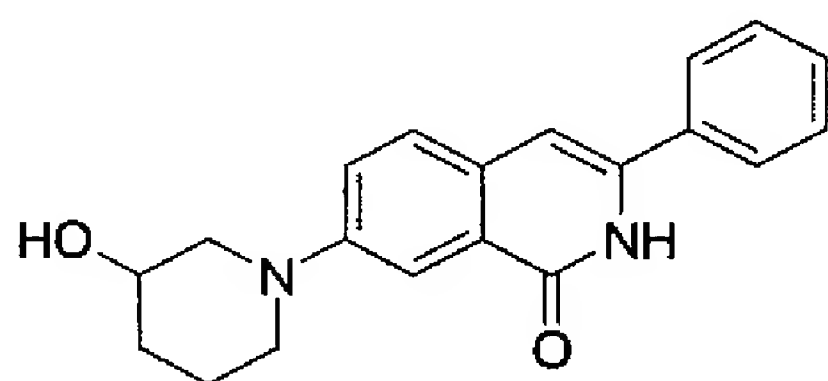
. 37(2H, m), 3. 52(1H, dd, J=3. 0, 12. 2Hz), 3. 92–4. 03(1H, m), 6. 45(1H, s), 7. 39(1H, dd, J=2. 6, 8. 6Hz), 7. 42–7. 70(4H, m), 7. 81(1H, dd, J=1. 6, 9. 2Hz), 7. 84(1H, d, J=2. 6Hz), 8. 48(1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode)m/z 389(M+H)。

[0259] [実施例33]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0260] [化49]



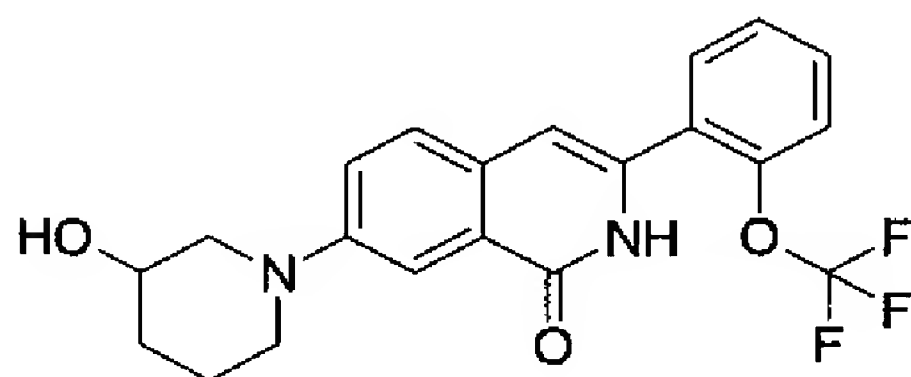
[0261] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1. 50–1. 80(2H, m), 1. 82–2. 05(2H, m), 2. 09–2. 18(1H, m), 3. 20(1H, dd, J=6. 8, 12. 0Hz), 3. 18–3. 35(2H, m), 3. 51(1H, dd, J=3. 1, 12. 0Hz), 3. 92–4. 02(1H, m), 6. 72(1H, s), 7. 38(1H, dd, J=2. 6, 8. 9Hz), 7. 41–7. 53(4H, m), 7. 58–7. 64(2H, m), 7. 83(1H, d, J=2. 6Hz), 8. 85(1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode)m/z 321(M+H)。

[0262] [実施例34]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0263] [化50]



[0264] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1. 65–1. 75(2H, m), 1. 76–1. 94

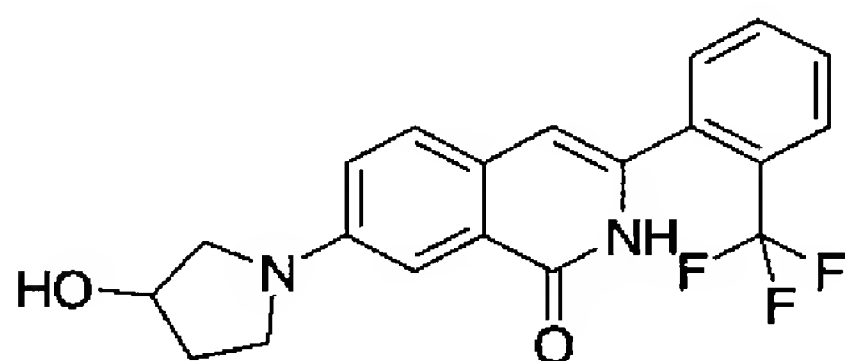
(2H, m), 2.06(1H, d, J=7.3Hz), 3.18–3.34(3H, m), 3.52(1H, dd, J=2.9, 12.2Hz), 3.98(1H, m), 6.60(1H, s), 7.30–7.60(6H, m), 7.84(1H, d, J=2.4Hz), 8.60(1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 405(M+H)。

[0265] [実施例35]

7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0266] [化51]



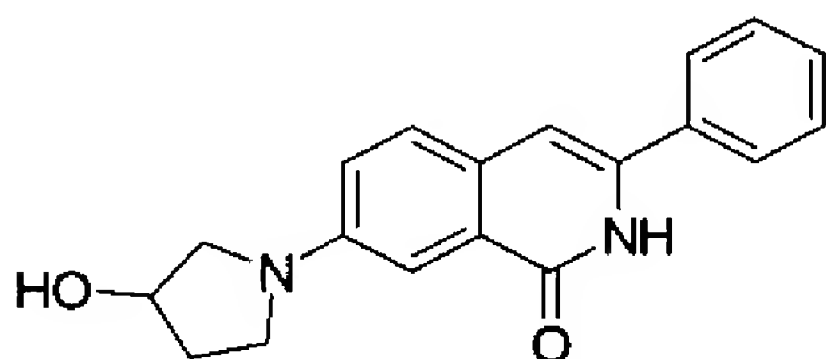
[0267] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.97–2.13(2H, m), 3.16–3.20(1H, m), 3.38–3.55(3H, m), 4.4–4.5(1H, m), 5.02–5.03(1H, d, J=3.0Hz), 6.35(1H, s), 7.04–7.07(1H, m), 7.1–7.2(1H, m), 7.50–7.53(1H, d, J=8.58Hz), 7.58–7.61(1H, d, J=7.26Hz), 7.64–7.78(2H, m), 7.83–7.86(1H, d, J=7.92Hz), 11.3(1H, brs)

EI–MS m/z 374(M^+)。

[0268] [実施例36]

7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0269] [化52]



[0270] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.88–2.00(1H, m), 2.00–2

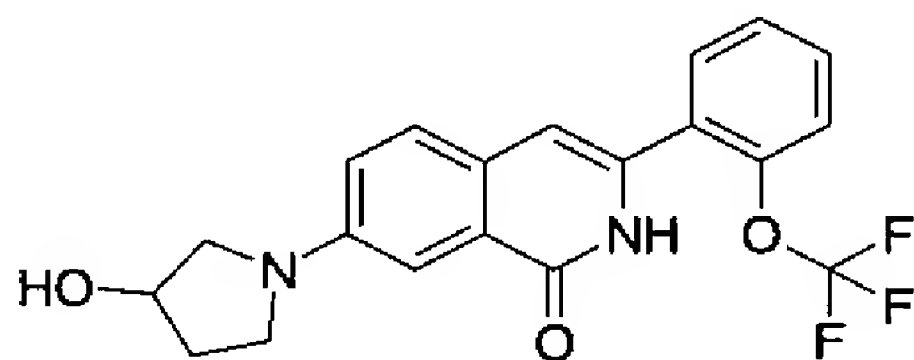
. 18(1H, m), 3. 15–3. 20(1H, m), 3. 30–3. 50(2H, m), 3. 52(1H, dd, $J=4. 8, 10. 4\text{Hz}$), 4. 40–4. 50(1H, m), 5. 03(1H, d, $J=3. 6\text{Hz}$), 6. 84(1H, s), 7. 06(1H, dd, $J=2. 6, 8. 9\text{Hz}$), 7. 15(1H, d, $J=2. 6\text{Hz}$), 7. 32–7. 50(3H, m), 7. 57(1H, d, $J=8. 6\text{Hz}$), 7. 72–7. 80(2H, m), 11. 24(1H, m)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 307(M+H)。

[0271] [実施例37]

7–(3–ヒドロキシピロリジン–1–イル)–3–(2–トリフルオロメトキシフェニル)–2H–イソキノリン–1–オン

[0272] [化53]



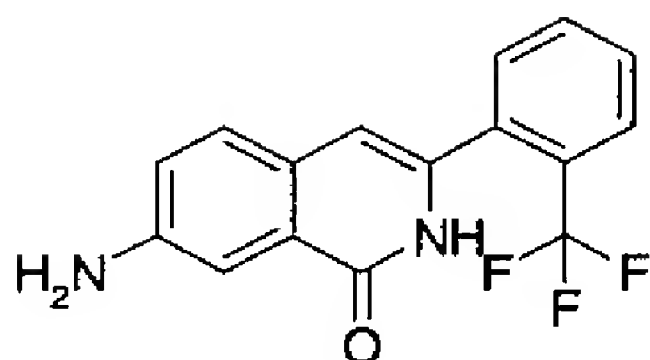
[0273] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1. 97(1H, brs), 2. 06–2. 12(1H, m), 3. 18(1H, d, $J=9. 6\text{Hz}$), 3. 37–3. 45(2H, m), 3. 50–3. 54(1H, m), 4. 45(1H, brs), 5. 02(1H, d, $J=3. 2\text{Hz}$), 6. 54(1H, s), 7. 06(1H, d, $J=2. 4, 8. 8\text{Hz}$), 7. 15(1H, s), 7. 46–7. 65(5H, m), 11. 30(1H, s)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 391(M+H)。

[0274] [実施例38]

7–アミノ–3–(2–トリフルオロメチルフェニル)–2H–イソキノリン–1–オン

[0275] [化54]



[0276] 実施例1工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2. 50g (7. 72mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル 64. 9mg (0. 185mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 70. 7mg (0. 0772mmol)の混合物に1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液21 mL (21mmol)を加え、加熱還流下1昼夜攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、1 N塩酸63mLを加え5分間攪拌した後、5N水酸化ナトリウム水溶液8mLで中和し塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1-6:1)で精製することにより7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2. 14g (91%)を茶色固体として得た。

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4. 00 (2H, brs), 6. 43 (1H, s), 7. 07 (1H, dd, $J=2. 5, 8. 3\text{Hz}$), 7. 40 (1H, d, $J=8. 3\text{Hz}$), 7. 50-7. 69 (4H, m), 7. 76-7. 83 (1H, m), 8. 63 (1H, brs)

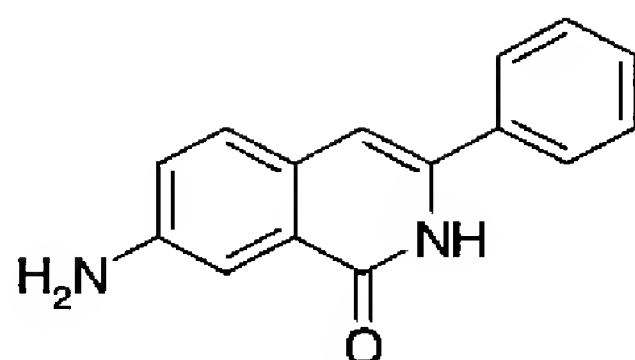
ESI(LC-MS positive mode) m/z 305 (M+H)。

[0278] 以下に示す化合物(実施例39, 実施例40)は実施例2または実施例3で得られた化合物を出発原料とし、実施例38と類似の方法により合成した。

[0279] [実施例39]

7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0280] [化55]



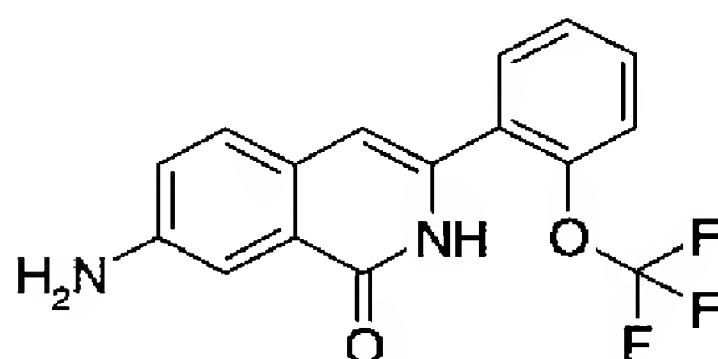
[0281] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 5.57 (2H, brs), 6.75 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J=2.7, 8.1\text{Hz}$), 7.28–7.49 (5H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 11.10 (1H, brs)

EI(positive mode) m/z 236 (M^+).

[0282] [実施例40]

7-アミノ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0283] [化56]



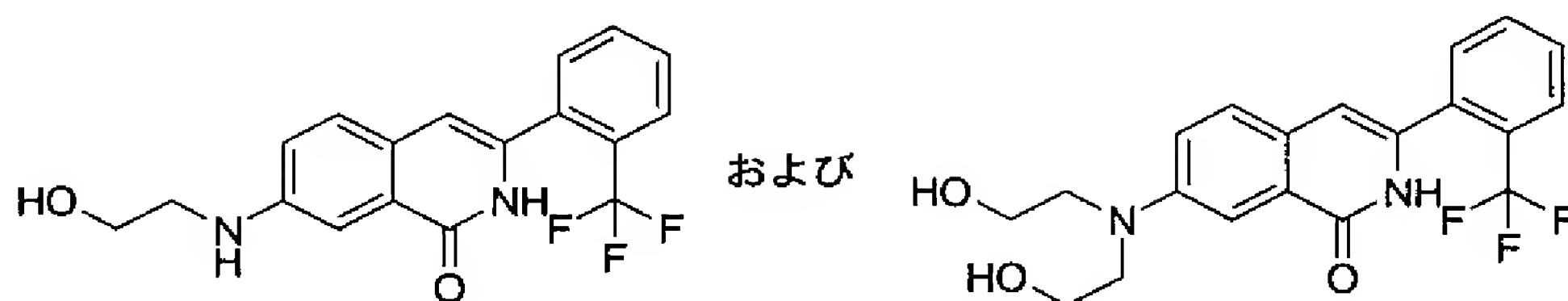
[0284] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.03 (2H, brs), 6.62 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=2.5, 8.4\text{Hz}$), 7.35–7.52 (4H, m), 7.58 (1H, dd, $J=2.0, 7.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.80 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 321 ($\text{M}+\text{H}$).

[0285] [実施例41]

7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0286] [化57]



[0287] 実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 350mg (1.15mmol)をメタノール11.5mLに溶解し、酢酸1.15mLとグリコールアルデヒドダイマー552.5mg (4.60mmol)を加えた。これに氷冷下にてシアノトリヒドロほう酸ナトリウム 722mg (11.5mmol)を加え室温に昇温して8時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1-12:1)で精製することにより、7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 61.8mg (15%)を黄色アモルファスとして得るとともに、7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 369.3mg (82%)を黄色泡状物質として得た。

[0288] 7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.79 (1H, brs), 3.46 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.86-3.95 (2H, m), 4.42 (1H, brs), 6.44 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.49-7.69 (4H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 8.36 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 349 ($M+H$)。

[0289] 7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.59 (2H, brs), 3.71 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.94 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 6.43 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=3.0, 8.$

9Hz), 7.43(1H, d, J=8.9Hz), 7.49–7.68(4H, m), 7.63(1H, d, J=7.6Hz), 8.56(1H, brs)

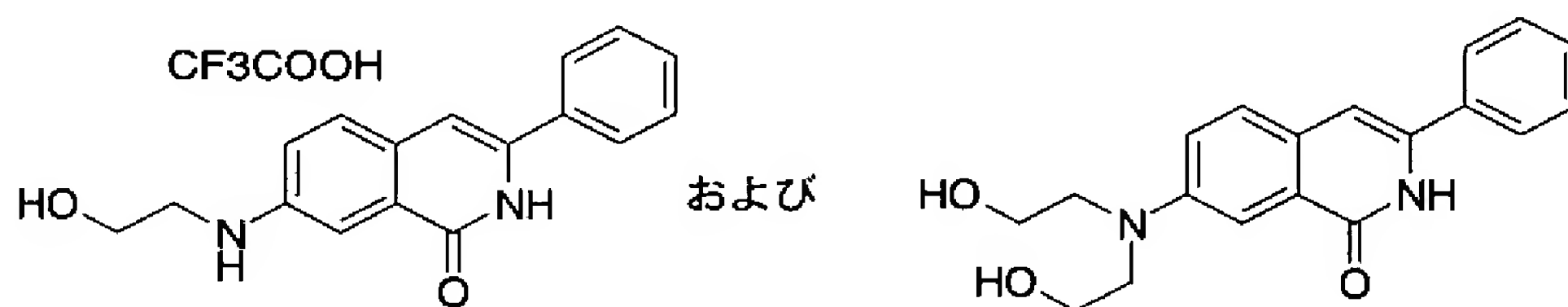
ESI(LC–MS positive mode) m/z 393(M+H)。

[0290] 以下に示す化合物(実施例42から実施例45)は実施例38、実施例39または実施例40で得られた化合物を出発原料とし、実施例41と類似の方法により合成した。

[0291] [実施例42]

7-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1トリフルオロ酢酸塩および7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0292] [化58]



[0293] 7-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1トリフルオロ酢酸塩は、実施例41と同様の精製を行った後、さらに分取HPLC(ODS-80T S 55x300mm、溶出液としてアセトニトリル:水系溶媒を使用)で精製することにより得た。

[0294] 7-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1トリフルオロ酢酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.21(2H, t, J=5.9Hz), 3.59(1H, t, J=5.0Hz), 3.61(2H, t, J=5.9Hz), 3.85(2H, brs), 6.79(1H, s), 7.12(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.22–7.24(1H, m), 7.35–7.56(4H, m), 7.72–7.76(2H, m), 11.20(1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 281(M+H–TFA)。

[0295] 7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.45–3.63(8H, m), 4.84(2

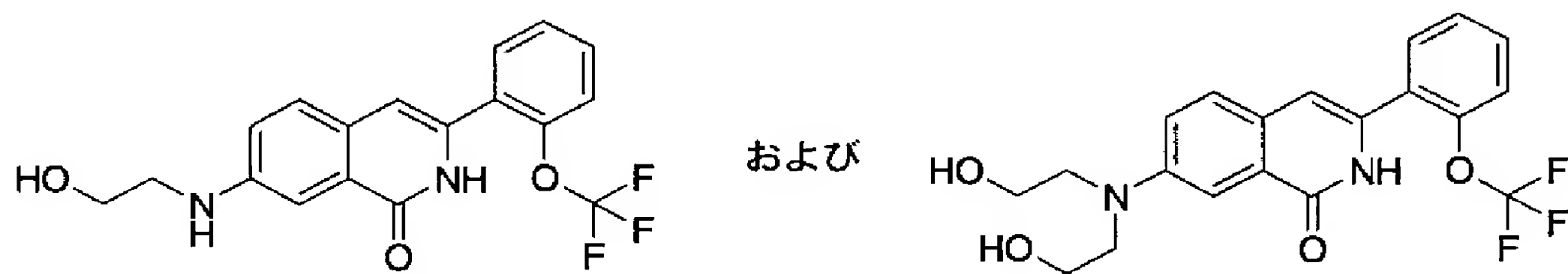
H, m), 6.81 (1H, s), 7.18–7.25 (1H, m), 7.33–7.57 (5H, m), 7.70–7.79 (2H, m), 11.22 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 325 (M+H)。

[0296] [実施例43]

7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0297] [化59]



[0298] 7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.70 (1H, brs), 3.46 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.88–3.95 (2H, m), 4.40 (1H, brs), 6.62 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.35–7.50 (4H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=1.7, 7.3\text{Hz}$), 8.59 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 365 (M+H)。

[0299] 7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.50–3.65 (8H, m), 4.84 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.53 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.43–7.64 (5H, m), 11.28 (1H, s)

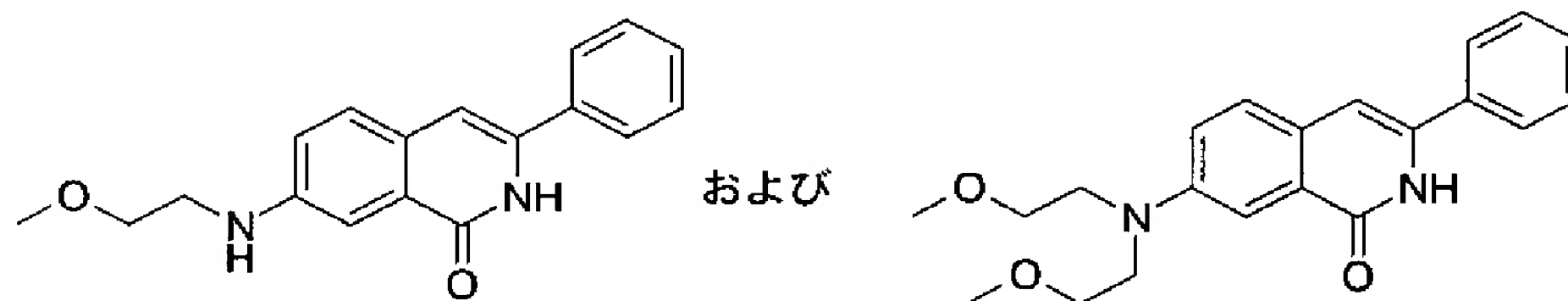
ESI(LC–MS positive mode) m/z 409 (M+H)。

[0300] [実施例44]

7-(2-メトキシエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンおよび7-[ビス

—(2-メトキシエチル)アミノ]—3-フェニル—2H-イソキノリン—1-オン

[0301] [化60]



[0302] 7-(2-メトキシエチルアミノ)—3-フェニル—2H-イソキノリン—1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.40–3.50 (5.5H, m), 3.65–3.69 (2H, t, $J=4.95\text{Hz}$), 4.39 (0.5H, brs), 6.71 (1H, s), 7.02–7.06 (1H, m), 7.32–7.51 (5.5H, m), 7.59–7.62 (2H, m), 8.86 (0.5H, brs)

EI-MS m/z 294 (M^+).

[0303] 7-[ビス-(2-メトキシエチル)アミノ]—3-フェニル—2H-イソキノリン—1-オン

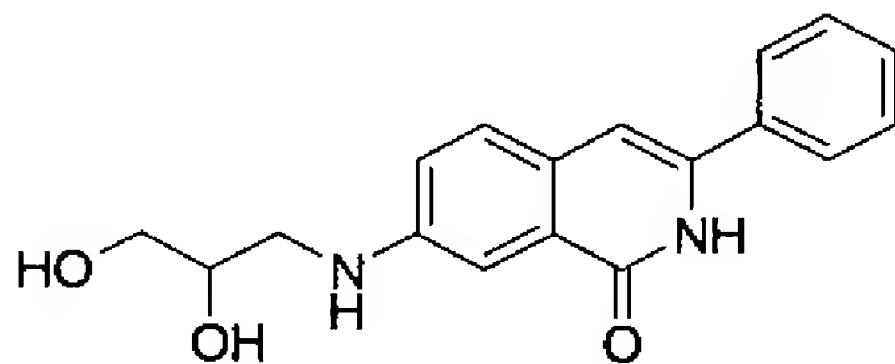
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.37 (6H, s), 3.43–3.73 (8H, m), 6.71 (1H, s), 7.20–7.24 (1H, dd, $J=2.64, 8.91\text{Hz}$), 7.38–7.52 (4H, m), 7.56–7.57 (1H, d, $J=2.64\text{Hz}$), 7.60–7.63 (2H, m), 8.83 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 353 ($\text{M}+\text{H}$).

[0304] [実施例45]

7-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)—3-フェニル—2H-イソキノリン—1-オン

[0305] [化61]



[0306] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.17–3.24 (1H, dd, $J=6.93, 13.2\text{Hz}$), 3.37–3.44 (1H, dd, $J=4.95, 13.2\text{Hz}$), 3.56–3.69 (2H, m), 3

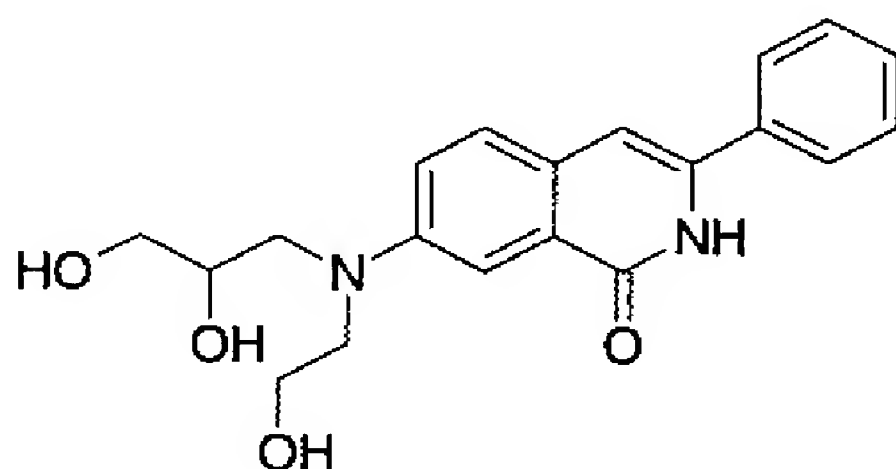
. 87–3. 93 (1H, m), 6. 84 (1H, s), 7. 15–7. 20 (1H, dd, $J=2. 31, 8. 58$ Hz), 7. 38–7. 52 (5H, m), 7. 67–7. 70 (2H, m)

FAB–MS m/z 311 (M+H)。

[0307] [実施例46]

7–[(2, 3–ジヒドロキシプロピル)(2–ヒドロキシエチル)アミノ]–3–フェニル–2H–イソキノリン–1–オン

[0308] [化62]



[0309] 実施例42で得た7–(2–ヒドロキシエチル)アミノ–3–フェニル–2H–イソキノリン–1–オン 1トリフルオロ酢酸塩を原料として用い、実施例41と類似の方法を用いることにより、7–[(2, 3–ジヒドロキシプロピル)(2–ヒドロキシエチル)アミノ]–3–フェニル–2H–イソキノリン–1–オンを得た。

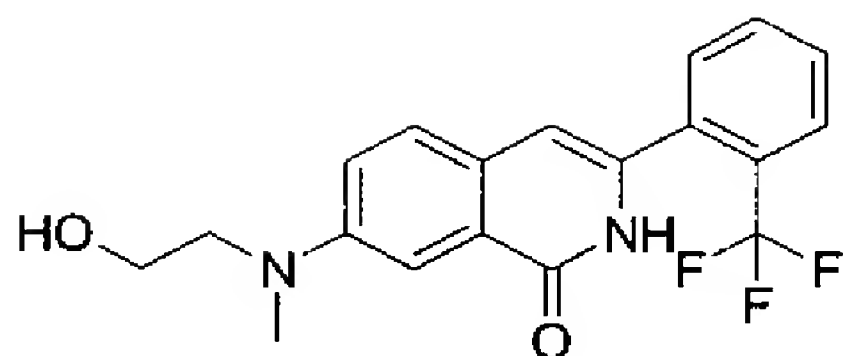
[0310] ^1H –NMR (270MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3. 39–3. 47 (1H, dd, $J=7. 92, 15. 2$ Hz), 3. 56–3. 69 (3H, m), 3. 71–3. 88 (4H, m), 3. 98–4. 07 (1H, m), 6. 85 (1H, s), 7. 35–7. 52 (5H, m), 7. 57–7. 60 (1H, d, $J=8. 91$ Hz), 7. 66–7. 70 (2H, m)

FAB–MS m/z 355 (M+H)。

[0311] [実施例47]

7–[(2–ヒドロキシエチル)メチルアミノ]–3–(2–トリフルオロメチルフェニル)–2H–イソキノリン–1–オン

[0312] [化63]



[0313] 実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 473mg (1.55 mmol) のメタノール溶液10mLに、グリコールアルデヒドダイマー120mg (1.0mmol) と酢酸2mLを加え、さらにシアノトリヒドロほう酸ナトリウム754mg (12.0mmol)を加えて室温にて3時間攪拌した。37%ホルマリン水溶液0.82mL (10mmol)を加え、さらに2.5時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=15:30:1)で精製することにより、7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 344mg (61%)を黄色固体として得た。

[0314] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.12 (1H, brs), 3.12 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.88 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 6.44 (1H, s), 7.24–7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52–7.65 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.55 (1H, brs)

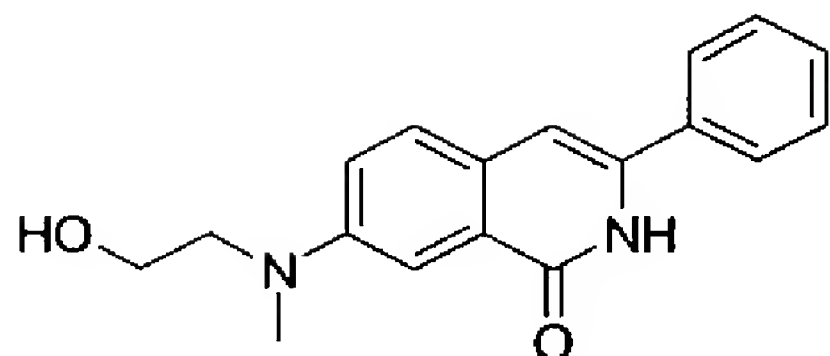
ESI(LC-MS positive mode) m/z 363 ($M+H$)。

[0315] 以下に示す化合物(実施例48から実施例52)は実施例38、実施例39または実施例40で得られた化合物を出発原料とし、実施例47と類似の方法により合成した。

[0316] [実施例48]

7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0317] [化64]



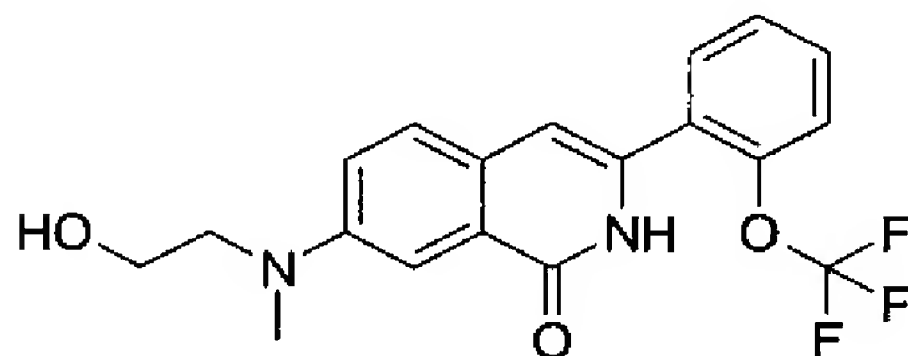
[0318] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.04 (3H, s), 3.51–3.61 (4H, m), 4.77 (1H, brs), 6.83 (1H, s), 7.26 (1H, dd, $J=1.98, 8.91\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=1.98\text{Hz}$), 7.38–7.48 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J=8.91\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.25\text{Hz}$), 11.2 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 295 ($\text{M}+\text{H}$).

[0319] [実施例49]

7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0320] [化65]



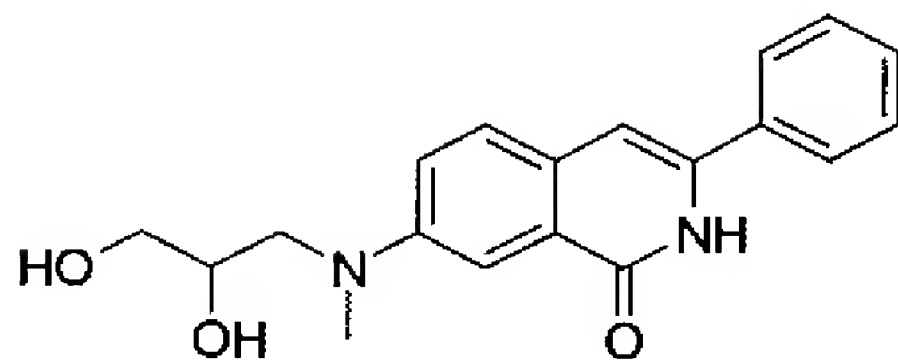
[0321] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (1H, brs), 3.12 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.89 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 6.64 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.33–7.52 (4H, m), 7.59 (1H, dd, $J=1.8, 7.1\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.00 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 379 ($\text{M}+\text{H}$).

[0322] [実施例50]

7-[(2, 3-ジヒドロキシプロピル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0323] [化66]



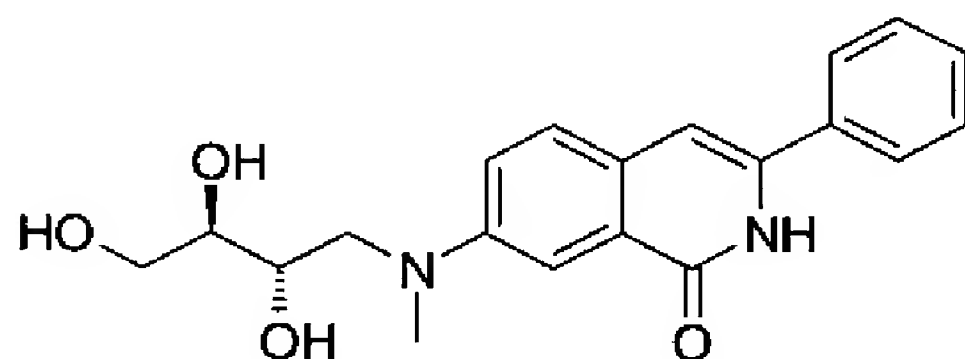
[0324] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.14 (3H, s), 3.42 (1H, dd, $J=7.32, 15.1\text{Hz}$), 3.55–3.69 (3H, m), 3.93–3.99 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.34–7.42 (2H, m), 7.45–7.49 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J=9.28\text{Hz}$), 7.66–7.69 (2H, m)

FAB-MS m/z 325 ($\text{M}+\text{H}$)。

[0325] [実施例51]

7-[メチル((2S, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0326] [化67]



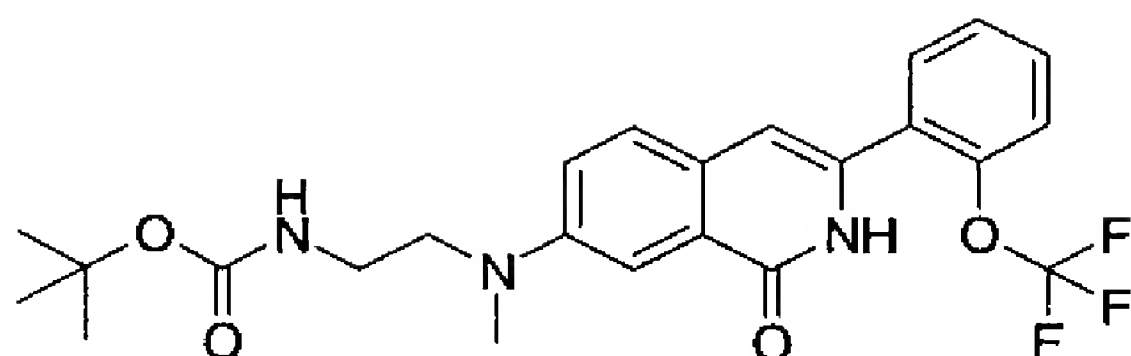
[0327] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.17 (3H, s), 3.36–3.41 (1H, m), 3.54–3.58 (1H, m), 3.63–3.68 (1H, m), 3.78–3.82 (1H, m), 3.87–3.96 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.38–7.42 (2H, m), 7.46–7.50 (3H, m), 7.56–7.59 (1H, d, $J=8.79\text{Hz}$), 7.68–7.70 (2H, m)

FAB-MS m/z 355 ($\text{M}+\text{H}$)。

[0328] [実施例52]

(2-{メチル[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}エチル)カルバミン酸t-ブチル

[0329] [化68]



[0330] ^1H -NMR (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1. 45 (9H, s), 3. 11 (3H, s), 3. 23
-3. 41 (4H, m), 4. 72 (1H, brs), 6. 63 (1H, s), 7. 18-7. 25 (1H, m), 7. 3
4-7. 50 (4H, m), 7. 55-7. 62 (2H, m), 8. 64 (1H, brs)

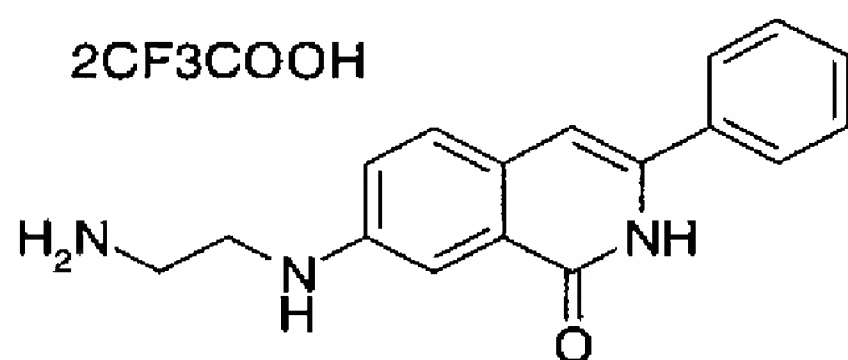
. 68 (6H, m), 7. 84 (3H, brs), 11. 37 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 378 (M+H-2TFA)。

[0335] [実施例54]

7-(2-アミノエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩

[0336] [化70]



[0337] 実施例39で得られた7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 100mg (0. 423mmol) のメタノール溶液5mLに酢酸0. 5mLとN-(2-オキシエチル)カルバミン酸t-ブチル 337mg (2. 12mmol)を加え、氷冷下にてシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 140mg (2. 12mmol)を加え室温にて1時間攪拌した。シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 140mg (2. 12mmol)をさらに加え一昼夜攪拌した後、メタノールを留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下溶媒留去することにより、約500mgの残渣を得た。この残渣を塩化メチレン1mL-メタノール1mLの混合溶媒に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸7mLを加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をメタノールに溶解し、分取HPLC (ODS-80TS 55x300mm、溶出液として水:アセトニトリル=45:25-0. 05% トリフルオロ酢酸溶液を使用)で精製することにより、7-(2-アミノエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩 73mg (34%)を淡黄色固体として得た。

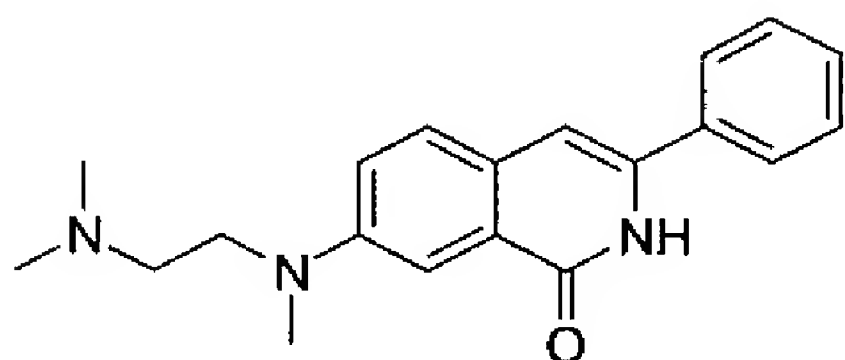
[0338] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3. 02 (2H, t, $J=6. 2\text{Hz}$), 3. 22-3. 43 (6H, m), 6. 23 (1H, t, $J=5. 5\text{Hz}$), 6. 81 (1H, s), 7. 10 (1H, dd, $J=2. 3, 8. 8\text{Hz}$), 7. 26-7. 29 (1H, m), 7. 36-7. 54 (4H, m), 7. 70-7. 85 (3H, m)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 280 (M+H-2TFA)。

[0339] [実施例55]

7-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0340] [化71]



[0341] 実施例54で得られた7-(2-アミノエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩 30mg (0.059mmol)のメタノール溶液5mLにジイソプロピルエチルアミン 0.021mL (0.12mmol)、酢酸0.5mL、37%ホルマリン水溶液1m、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 20mg (2.96mmol)を加え室温にて1昼夜攪拌した。溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮することによって得られた残渣を分取HPLC (ODS-80TS 55x300mm、溶出液として水:アセトニトリル=45:25-0.05%トリフルオロ酢酸溶液を使用)で精製した。得られた化合物はいったん酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮することにより、7-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 11mg (58%)を固体として得た。

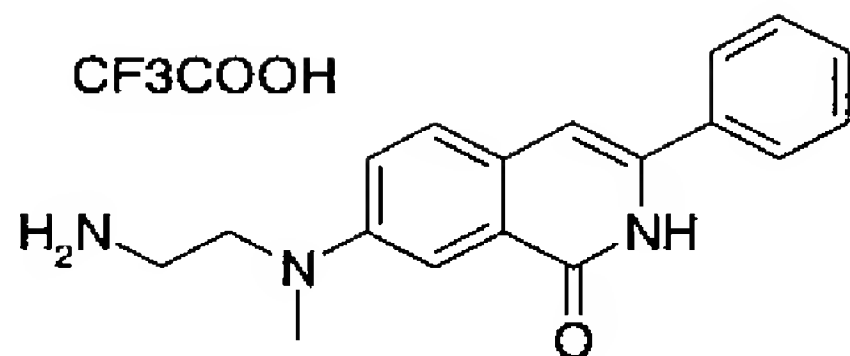
[0342] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.24 (6H, s), 2.46 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.02 (3H, s), 3.51 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J=2.6, 8.5$ Hz), 7.29-7.44 (4H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 9.34 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 322 ($M+H$)。

[0343] [実施例56]

7-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1トリフルオロ酢酸塩

[0344] [化72]



[0345] 実施例39で得られた7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンを原料として用い、実施例52、続く実施例53と類似の方法により合成した。

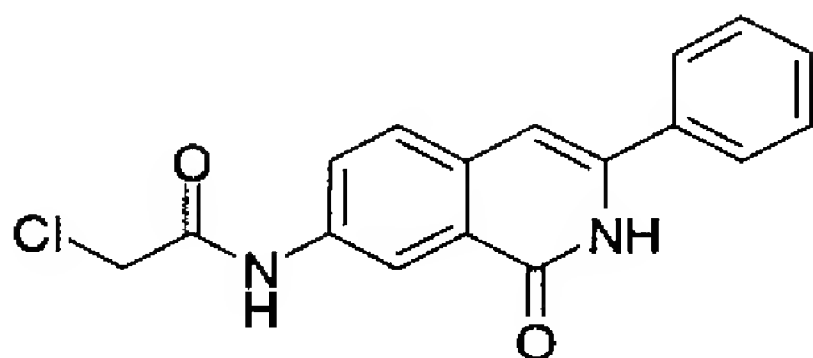
[0346] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.97–3.10 (5H, m), 3.64 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.86 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=2.7, 8.9\text{Hz}$), 7.35–7.53 (4H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.74–7.77 (2H, m), 11.32 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 294 ($\text{M}+\text{H}-\text{TFA}$)。

[0347] [実施例57]

2-クロロ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

[0348] [化73]



[0349] 実施例39で得られた7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 200mg (0.85mmol) にトリエチルアミン 0.236mL (1.69mmol)、クロロアセチルクロリド 0.101mL (1.27mmol) をこの順に加え室温下2時間攪拌した。反応液に1N塩酸30mLを加え塩化メチレン (30mLx2) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。析出した固体をろ取し、適量のエーテルで洗浄することにより、2-クロロ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド229mg (86%) を薄褐色固体として得た。

[0350] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4.31 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.38–7.52 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.78 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.61 (1H, s), 11.49 (1H, s)

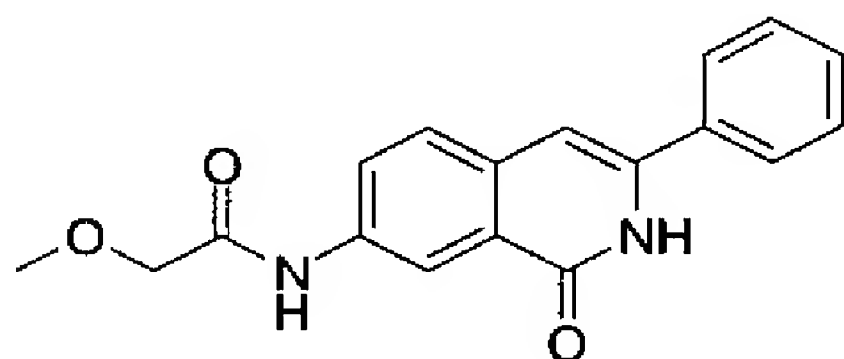
ESI(LC-MS positive mode) m/z 313 ($M+H$)。

[0351] 以下に示す化合物(実施例58から実施例63)は原料として実施例38または実施例39で得られた化合物を原料とし、実施例57と類似の方法により合成した。

[0352] [実施例58]

2-メトキシ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

[0353] [化74]



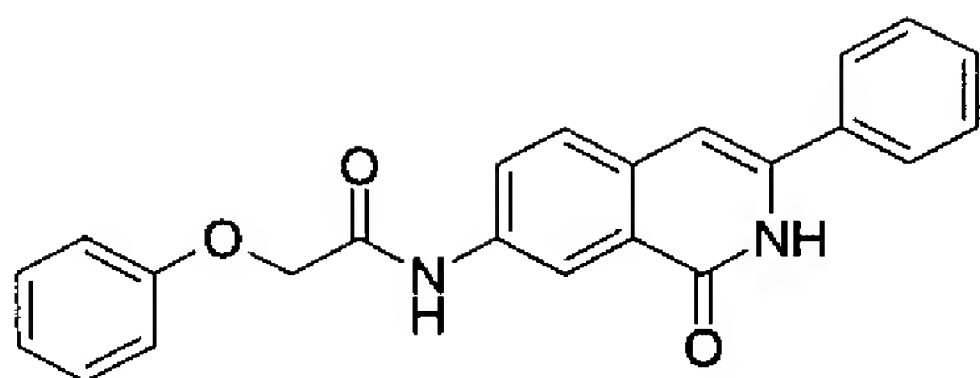
[0354] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.41 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.38–7.55 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.74–7.81 (2H, m), 7.90–7.98 (1H, m), 8.63 (1H, s), 10.08 (1H, s), 11.47 (1H, s)

EI(positive mode) m/z 308 (M^+)。

[0355] [実施例59]

N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)-2-フェノキシアセトアミド

[0356] [化75]



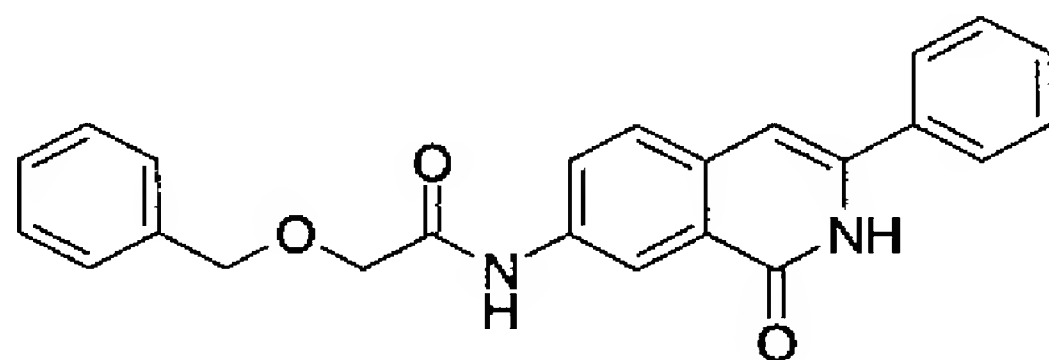
[0357] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4.76 (2H, s), 6.90 (1H, s), 6.92–7.09 (3H, m), 7.28–7.40 (2H, m), 7.41–7.53 (3H, m), 7.64–7.73 (1H, m), 7.74–7.82 (2H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 8.59 (1H, s), 10.40 (1H, s), 11.49 (1H, s)

EI(positive mode) m/z 370 (M^+).

[0358] [実施例60]

2-ベンジルオキシ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

[0359] [化76]



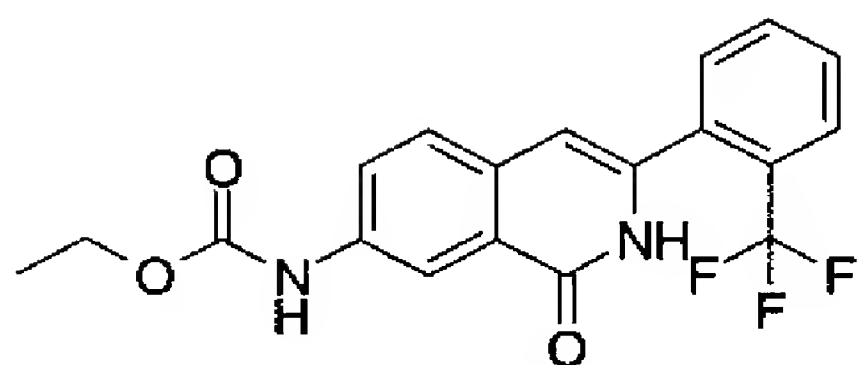
[0360] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.15 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.37–7.42 (5.5H, m), 7.46–7.55 (3H, m), 7.59–7.66 (3H, m), 8.17 (1H, d, $J=1.98\text{Hz}$), 8.37 (1H, dd, $J=2.31, 8.58\text{Hz}$), 8.60 (1H, brs), 8.98 (0.5H, brs)

EI-MS m/z 384 (M^+).

[0361] [実施例61]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル

[0362] [化77]



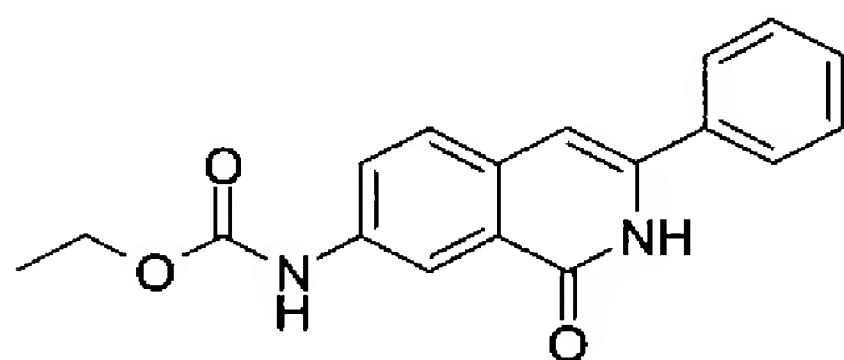
[0363] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1. 28 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4. 17 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6. 41 (1H, s), 7. 60–7. 87 (6H, m), 8. 38 (1H, s), 9. 95 (1H, brs), 11. 50 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 377 ($M+H$)。

[0364] [実施例62]

(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルバミン酸エチル

[0365] [化78]



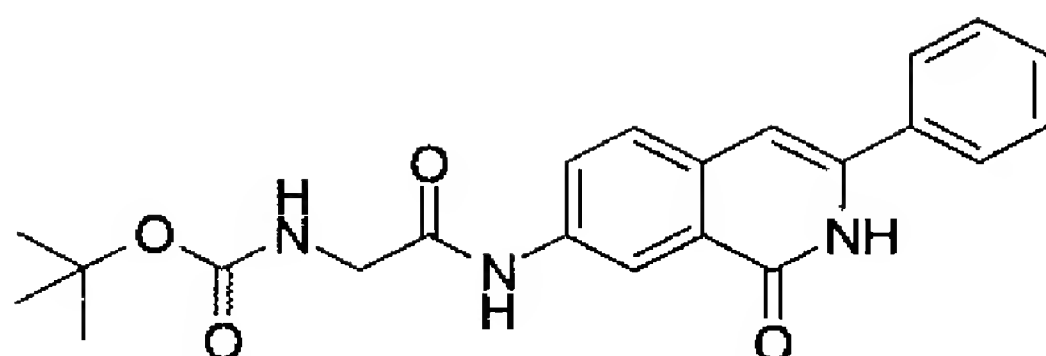
[0366] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1. 28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4. 17 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6. 86 (1H, s), 7. 36–7. 51 (3H, m), 7. 65 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7. 75–7. 80 (3H, m), 8. 38 (1H, s), 9. 95 (1H, s), 11. 43 (1H, s)

EI(positive mode) m/z 308 (M^+)。

[0367] [実施例63]

[(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルカルバモイル)メチル]カルバミン酸t-ブチル

[0368] [化79]



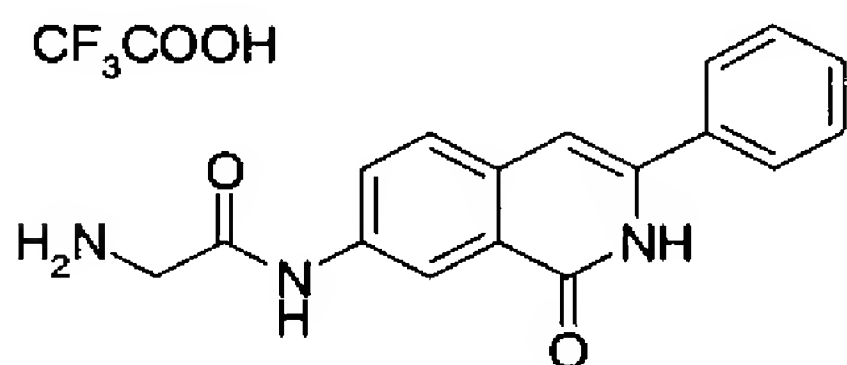
[0369] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.41 (9H, s), 3.77 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.05–7.15 (1H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.72–7.80 (2H, m), 7.82–7.90 (1H, m), 8.54 (1H, s), 10.24 (1H, s), 11.45 (1H, m)

EI(positive mode) m/z 393 (M^+).

[0370] [実施例64]

2-アミノ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 1トリフルオロ酢酸塩

[0371] [化80]



[0372] 実施例63で得られた[(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルカルボニル)メチル]カルバミン酸t-ブチル 16mg (0.041mmol)を塩化メチレン1 mL-メタノール1mLの混合溶媒に溶解し、トリフルオロ酢酸1mLを加え、氷冷下にて1時間攪拌した。ジエチルエーテル-ヘキサンを加え生じた固体をろ取することにより、2-アミノ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 1トリフルオロ酢酸塩12mgを無色固体として得た。

[0373] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.80 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.40–7.52 (3H, m), 7.67–7.81 (3H, m), 7.82–7.88 (1H, m), 8.14 (1

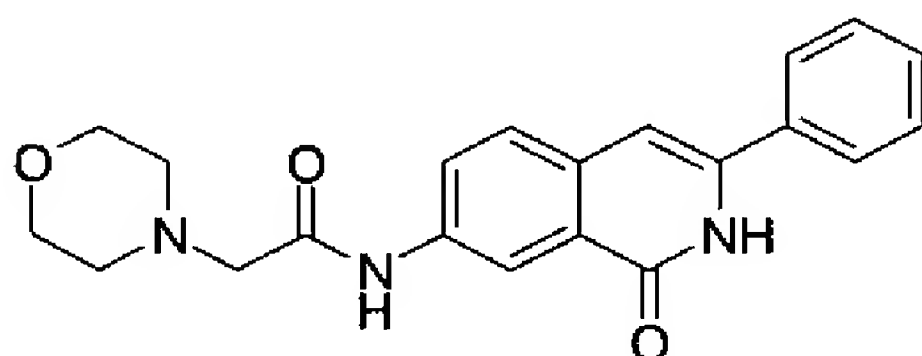
H, brs), 8.53(1H, s)

EI(positive mode)m/z 293(M-TFA)。

[0374] [実施例65]

2-モルホリン-4-イル-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

[0375] [化81]



[0376] 実施例57で得られた2-クロロ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド50mg(0.16mmol)のDMF溶液にモルホリン0.042mL(0.47mmol)を加え100℃にて30分間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液30mLを加え、酢酸エチル(50mLx2)で抽出し、抽出液を水30mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。析出した固体をろ取し、エーテル、ヘキサン適量で洗浄することにより、2-モルホリン-4-イル-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 44mg(76%)を無色固体として得た。

[0377] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.51-2.56(4H, m), 3.18(2H, s), 3.66(4H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 6.89(1H, s), 7.38-7.52(3H, m), 7.68(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72-7.80(2H, m), 7.90-7.98(1H, m), 8.57(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.05(1H, s), 11.46(1H, s)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 364(M+H)。

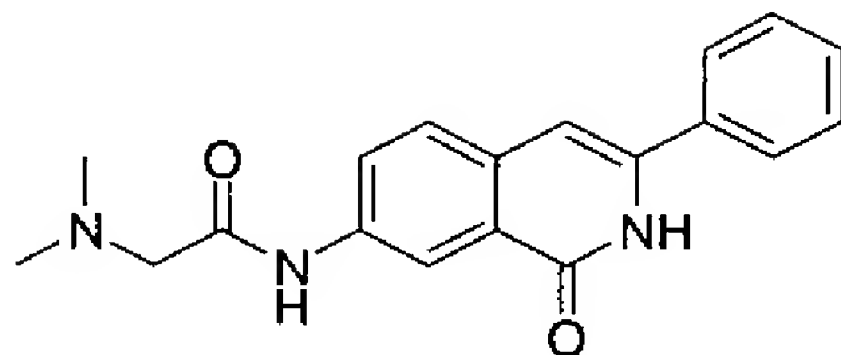
[0378] 以下に示す化合物(実施例66及び実施例67)は実施例65と類似の方法により合成した。

[0379] [実施例66]

2-ジメチルアミノ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)

アセトアミド

[0380] [化82]



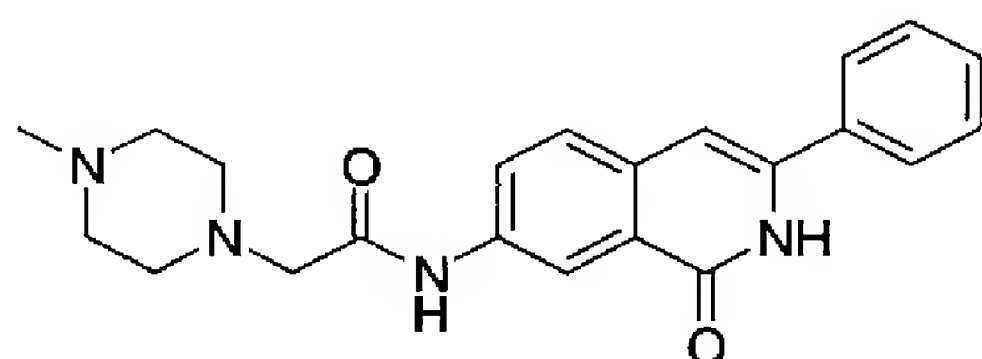
[0381] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.30 (6H, s), 3.12 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.40–7.52 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76–7.80 (2H, m), 7.92 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 10.04 (1H, s), 11.45 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 322 (M+H)。

[0382] [実施例67]

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

[0383] [化83]



[0384] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.18 (3H, s), 2.30–2.60 (8H, m), 3.16 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.38–7.52 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78 (2H, dd, $J=1.6, 7.8\text{Hz}$), 7.93 (1H, dd, $J=2.1, 8.5\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 9.99 (1H, s), 11.46 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 377 (M+H)。

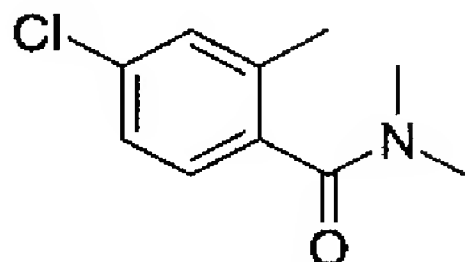
[0385] [実施例68]

6-モルホリン-4-イル-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

4-クロロ-2, N, N-トリメチルベンズアミド

[0386] [化84]



[0387] 4-クロロ-2-メチル安息香酸を原料として用い、実施例1工程Aと同様の方法により合成した。

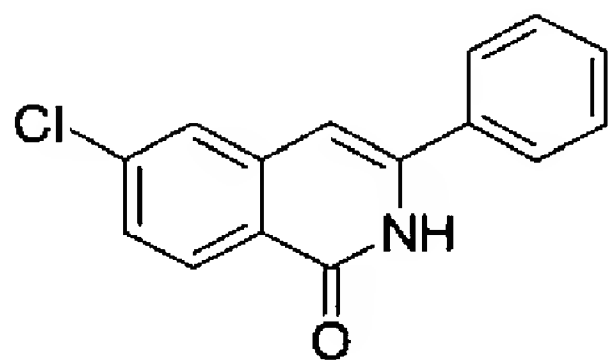
[0388] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2. 27 (3H, s), 2. 83 (3H, s), 3. 13 (3H, s), 7. 11 (1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 7. 17–7. 23 (2H, m)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 198 (M+H)。

[0389] 工程B

6-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0390] [化85]



[0391] 工程Aで得られた4-クロロ-2, N, N-トリメチルベンズアミドを原料として用い、実施例1工程Bと類似の方法により合成した。

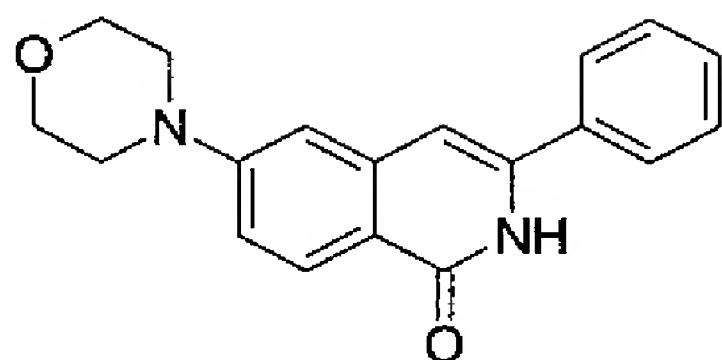
[0392] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6. 69 (1H, s), 7. 42 (1H, dd, $J=1. 9, 8. 4\text{Hz}$), 7. 44–7. 59 (4H, m), 7. 66–7. 72 (2H, m), 8. 32 (1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 9. 75 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 256 (M+H)。

[0393] 工程C

6-モルホリン-4-イル-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0394] [化86]



[0395] 工程Bで得られた6-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンを原料として用い、実施例4と類似の方法により合成した。

[0396] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.36 (4H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.90 (4H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 6.64 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.42–7.55 (3H, m), 7.61–7.67 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.90 (1H, brs)

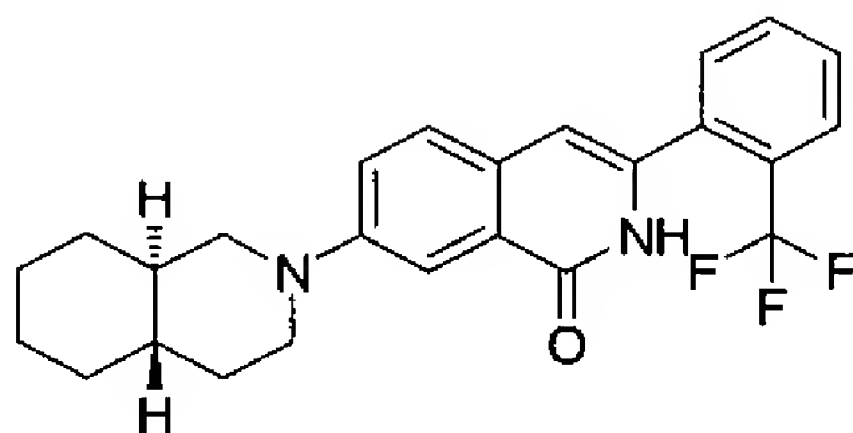
ESI(LC-MS positive mode) m/z 307 ($M+H$)。

[0397] 以下に示す化合物(実施例69–73)は、実施例1工程Bで得られた7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例4と類似の方法により合成した。

[0398] [実施例69]

(4aS, 8aR)-3'-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-1H, 2'H-[2, 7']ビイソキノリニル-1'-オン

[0399] [化87]



[0400] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.02–1.05 (3H, m), 1.26–1.49 (4H, m), 1.68 (3H, m), 1.78 (2H, m), 2.47 (1H, t, $J=11.8\text{Hz}$), 2.83 (1H, dt, $J=2.8, 12.4\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 3.91 (1H, d, $J=12$

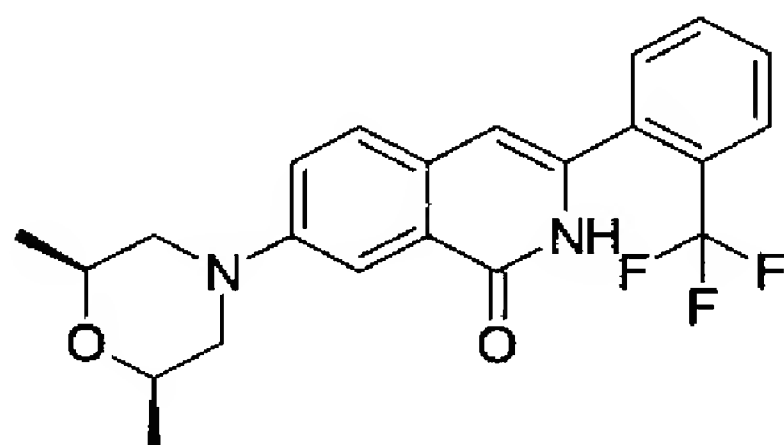
. 0Hz), 6. 44(1H, s), 7. 38(1H, dd, J=2. 8, 8. 8Hz), 7. 45(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 53(1H, d, J=7. 6Hz), 7. 58(1H, t, J=7. 6Hz), 7. 65(1H, t, J=7. 0Hz), 7. 79–7. 81(2H, m), 8. 35(1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode)m/z 427(M+H)。

[0401] [実施例70]

7–((2S, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン–4–イル)–3–(2–トリフルオロメチルフェニル)–2H–イソキノリン–1–オン

[0402] [化88]



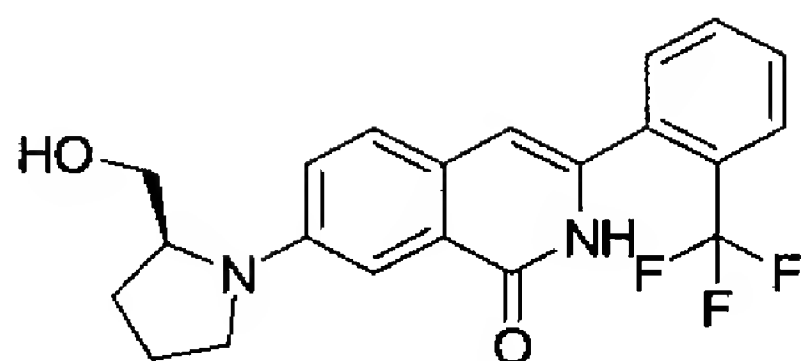
[0403] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1. 30(6H, d, J=6. 4Hz), 2. 53(2H, t, J=11. 4Hz), 3. 64(2H, d, J=10. 8Hz), 3. 81–3. 88(2H, m), 6. 46(1H, s), 7. 36(1H, dd, J=2. 8, 8. 8Hz), 7. 49(1H, d, J=8. 8Hz), 7. 54(1H, d, J=7. 6Hz), 7. 59(1H, t, J=7. 6Hz), 7. 66(1H, t, J=7. 2Hz), 7. 78–7. 82(2H, m), 8. 41(1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode)m/z 403(M+H)。

[0404] [実施例71]

7–((S)–2–ヒドロキシメチルピロリジン–1–イル)–3–(2–トリフルオロメチルフェニル)–2H–イソキノリン–1–オン

[0405] [化89]



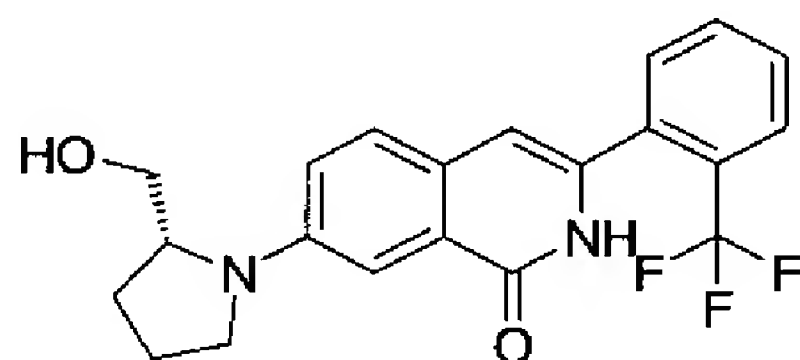
[0406] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.04–2.15 (4H, m), 2.45 (1H, br s), 3.24–3.29 (1H, m), 3.62 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 4.01 (1H, brs), 6.45 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52–7.65 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.58 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 389 (M+H)。

[0407] [実施例72]

7-((R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0408] [化90]



[0409] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.06–2.15 (4H, m), 2.50 (1H, br s), 3.24–3.29 (1H, m), 3.62 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 4.00 (1H, brs), 6.45 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J=2.6, 8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52–7.65 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.61 (1H, brs)

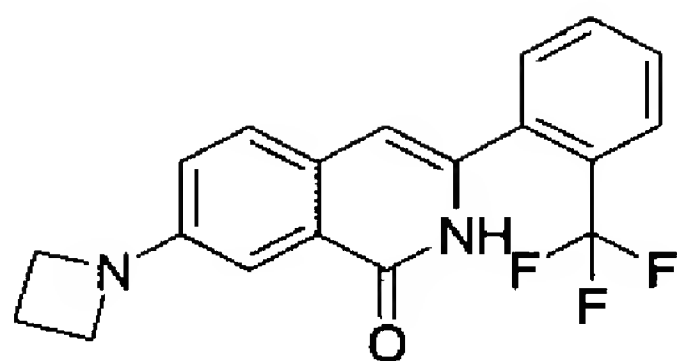
ESI(LC–MS positive mode) m/z 389 (M+H)。

[0410] [実施例73]

7-アゼチジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-

オン

[0411] [化91]



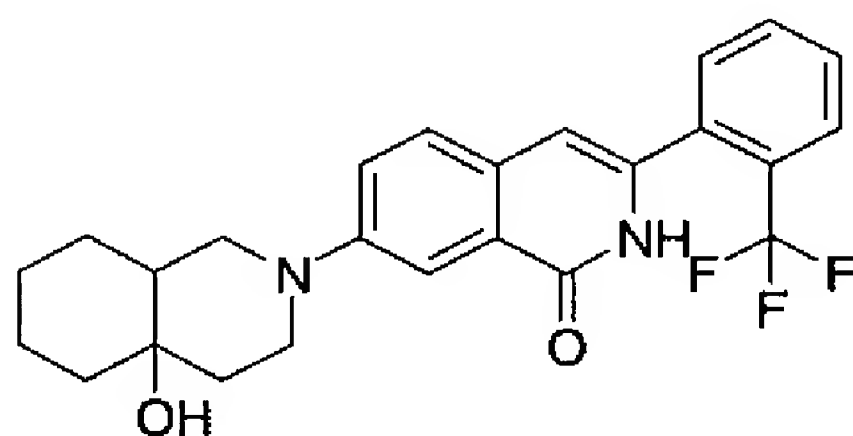
[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.43 (2H, quintet, $J=7.2\text{Hz}$), 4.01 (4H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.44 (1H, s), 6.86 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.34 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 345 ($M+H$)。

[0413] [実施例74]

4a-ヒドロキシ-3'-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-1H, 2'H-[2, 7']ビイソキノリニル-1'-オン

[0414] [化92]



[0415] 実施例1工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例20と類似の方法により合成した。

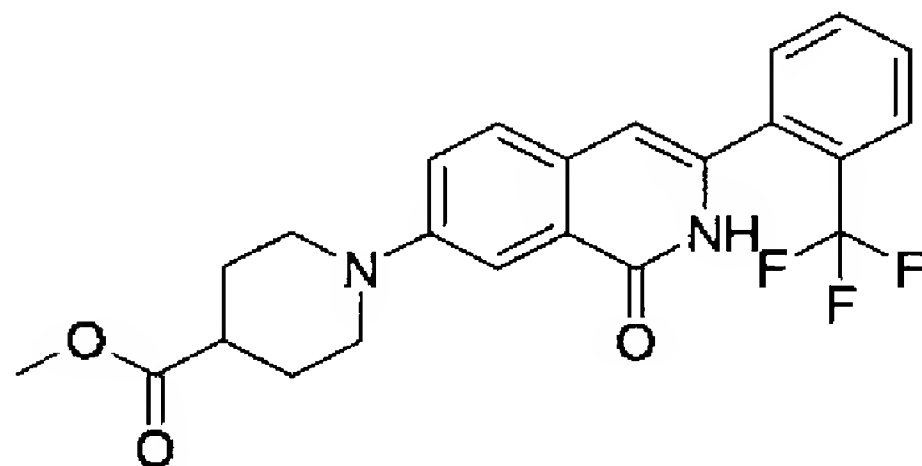
[0416] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30-1.85 (11H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 3.38 (2H, t, $J=11.2\text{Hz}$), 3.51 (2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.44 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.78-7.82 (2H, m), 8.31 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 443 (M+H)。

[0417] [実施例75]

1-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]ピペリジン-4-カルボン酸メチル

[0418] [化93]



[0419] 実施例1工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 150mg (0.463mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル22mg (0.056mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム21.1mg (0.023mmol)、炭酸セシウム603mg (1.85mmol)を加え、減圧下2時間乾燥した。これにイソニペコチン酸メチル188 μ l (1.39mmol)とジメトキシエタン2.32mlを加え、加熱還流下17時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、1-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]ピペリジン-4-カルボン酸メチル17.5mg (8.8%)を淡黄色固体として得た。

[0420] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.91–2.00 (2H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 2.50–2.55 (1H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.82–3.85 (2H, m), 6.45 (1H, s), 7.35–7.45 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.59 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.75–7.85 (2H, m), 8.34 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 431 (M+H)。

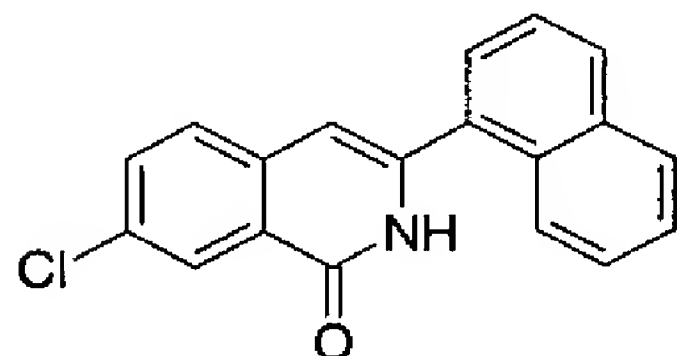
[0421] [実施例76]

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-ナフタレン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

7-クロロ-3-ナフタレン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0422] [化94]



[0423] 実施例1工程Aで調製した5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミドを出発原料とし、実施例1工程Bと類似の方法により合成した。

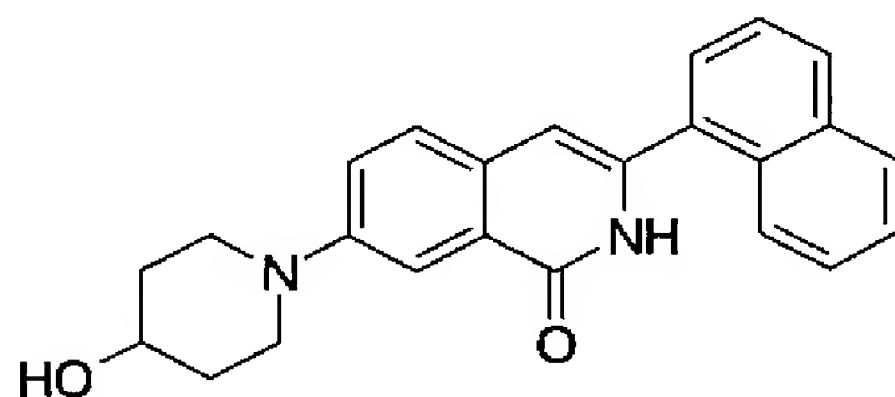
[0424] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.67 (1H, s)、7.50–7.70 (7H, m)、7.91–8.05 (3H, m) 8.40–8.45 (1H, m)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 306 (M+H)。

[0425] 工程B

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-ナフタレン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0426] [化95]



[0427] 工程Bで調製した7-クロロ-3-ナフタレン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例20と類似の方法により合成した。

[0428] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.48–1.52 (1H, m), 1.70–1.80 (2H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 3.05–3.15 (2H, m), 3.75–3.85 (2H, m)

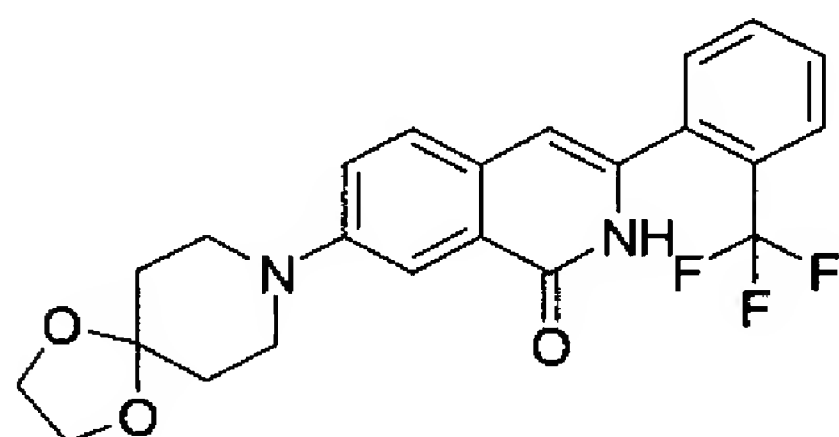
), 3.90–4.00 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.41–7.70 (6H, m), 7.93–7.96 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.49 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 371 (M+H)。

[0429] [実施例77]

7-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0430] [化96]



[0431] 実施例1工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料として用い、実施例4と類似の方法により合成した。

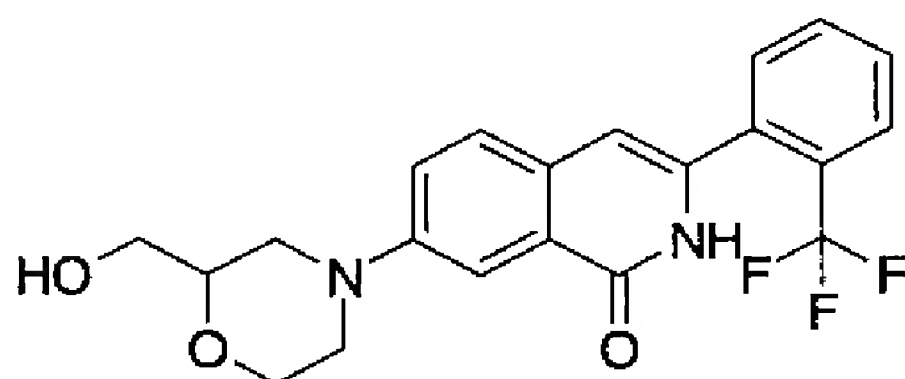
[0432] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.86 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 3.51 (4H, t, $J=5.6$ Hz), 4.01 (4H, s), 6.45 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.43–7.69 (4H, m), 7.76–7.84 (2H, m), 8.36 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 431 (M+H)。

[0433] [実施例78]

7-(2-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0434] [化97]



[0435] 実施例1工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソ

キノリン-1-オンを出発原料として用い、実施例20と類似の方法により合成した。

[0436] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.25–2.38 (1H, m), 2.77 (1H, t, $J=11.6\text{Hz}$), 2.93 (1H, dt, $J=3.3, 11.9\text{Hz}$), 3.47–3.91 (6H, m), 4.07 (1H, dd, $J=2.3, 11.6\text{Hz}$), 6.47 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.46–7.70 (4H, m), 7.77–7.83 (2H, m), 8.79 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 405 (M+H)。

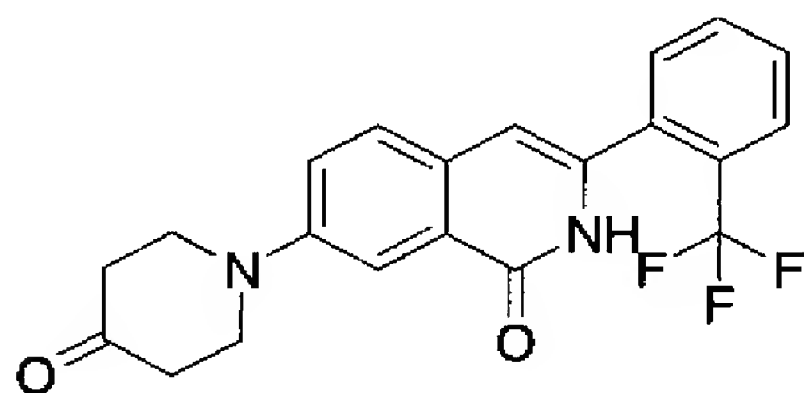
[0437] [実施例79]

7-(4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

7-(4-オキソピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0438] [化98]



[0439] 実施例77で得られた7-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン70mg (0.163mmol)を1規定塩酸3mLに懸濁し、加熱還流下一晩攪拌した。これに1規定水酸化ナトリウム水溶液2.9mLと飽和重曹水を加え、反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3-1:4)にて精製し、7-(4-オキソピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン55.9mg (89%)を淡黄色固体として得た。

[0440] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.59 (4H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.75 (4H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.48 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=2.5, 8.7\text{Hz}$), 7.47–7.7

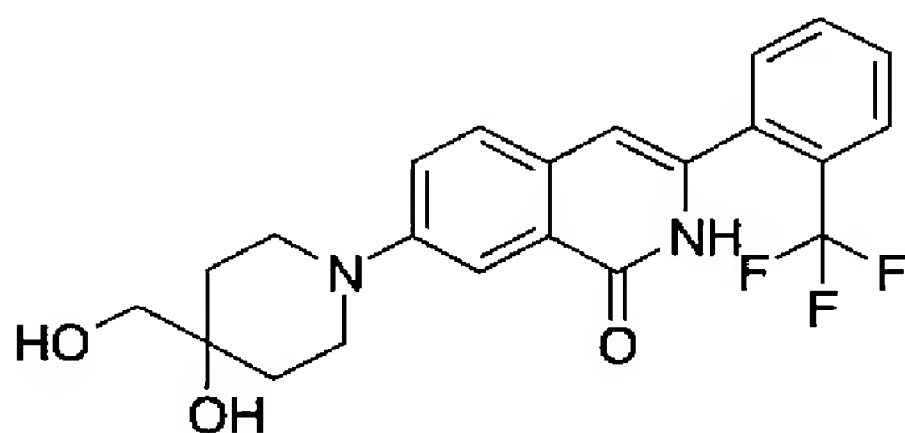
0 (4H, m), 7.75–7.85 (2H, m), 9.12–9.60 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 387 (M+H)。

[0441] 工程B

7-(4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0442] [化99]



[0443] 工程Aで得られた7-(4-オキソピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン30mg (0.0776mmol)、ヨウ化トリメチルスルホキニウム51.3mg (0.233mmol)とナトリウムt-ブトキシド26.1mg (0.233mmol)をDMSO1.16mlに溶解し、室温にて一晩撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製することにより、淡黄色固体16.6mgを得た。

[0444] これを1mlの1,4-ジオキサンに溶解し、1mlの1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え加熱下2時間撹拌した。1規定塩酸1mlと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=12:1–10:1)で精製することにより、7-(4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン12.2mg (37%)を無色固体として得た。

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.40–1.51 (2H, m), 1.64–1.78 (2H, m), 3.07–3.24 (4H, m), 3.55–3.65 (2H, m), 4.25 (1H, s), 4.60 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 6.37 (1H, s), 7.43–7.90 (7H, m), 11.37 (1H,

brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 419 (M+H)。

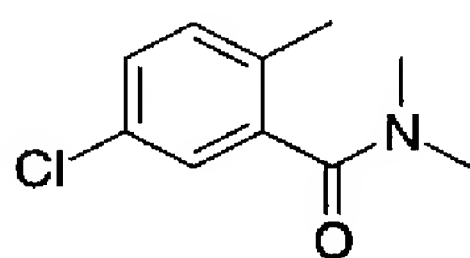
[0446] [実施例80]

3-(4-メトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

5-クロロ-2, N, N-トリメチルベンズアミド

[0447] [化100]



[0448] 5-クロロ-2-メチル安息香酸を出発原料とし、実施例1工程Aと類似の方法により合成した。

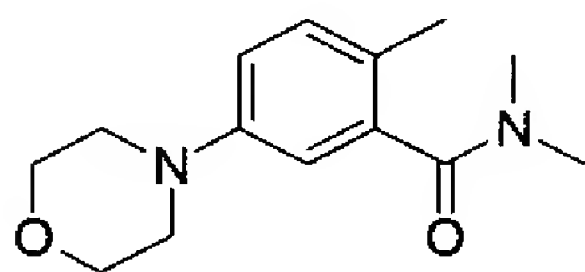
[0449] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2. 25 (3H, s)、2. 85 (3H, s)、3. 12 (3H, s)、7. 15 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) 7. 16 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)、7. 24 (1H, dd, $J=2.3, 8.4\text{Hz}$)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 198 (M+H)。

[0450] 工程B

2, N, N-トリメチル-5-モルホリン-4-イルベンズアミド

[0451] [化101]



[0452] 工程Aで調製した5-クロロ-2, N, N-トリメチルベンズアミドを出発原料として、実施例4と類似の方法により合成した。

[0453] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2. 19 (3H, s), 2. 84 (3H, s), 3. 09 - 3. 13 (7H, m), 3. 85 (4H, t, $J=4.1\text{Hz}$), 6. 72 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6. 83

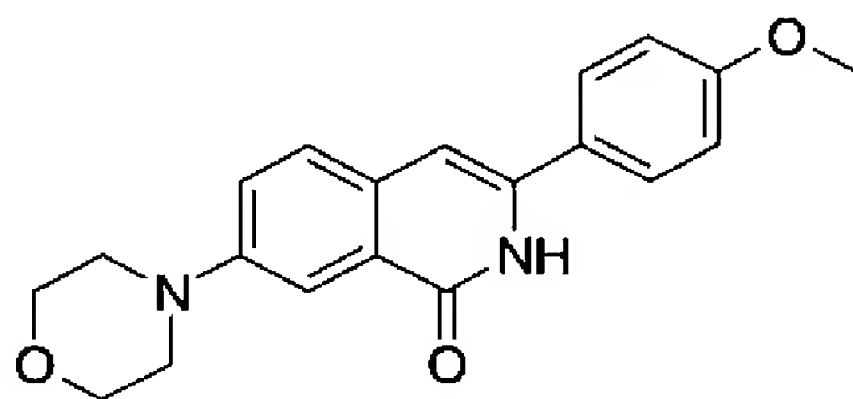
(1H, dd, J=2.3, 8.2Hz), 7.10(1H, d, J=8.2Hz)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 249(M+H)。

[0454] 工程C

3-(4-メトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0455] [化102]



[0456] 工程Bで調製した2, N, N-トリメチル-5-モルホリン-4-イルベンズアミドを出発原料として、実施例1工程Bと類似の方法により合成した。

[0457] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.30(4H, t, J=4.9Hz), 3.87(3H, s), 3.90(4H, t, J=4.9Hz), 6.64(1H, s), 7.01(2H, d, J=8.3Hz), 7.34(1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 7.49-7.55(3H, m), 7.78(1H, d, J=2.4Hz), 8.60(1H, brs)

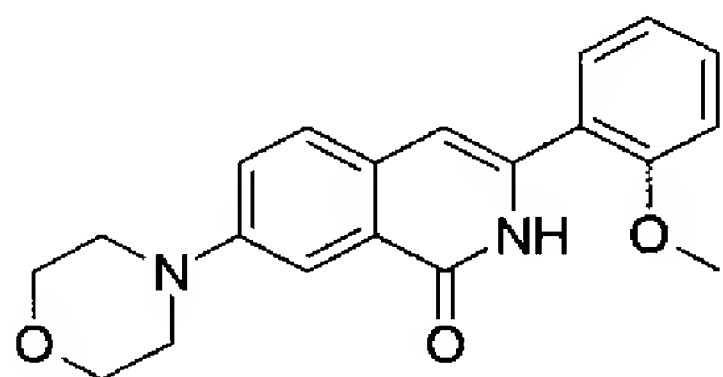
ESI(LC-MS positive mode)m/z 337(M+H)。

[0458] 以下に示す化合物(実施例81-89)は実施例80工程Bで調製した2, N, N-トリメチル-5-モルホリン-4-イルベンズアミドを出発原料として、実施例1工程Bと類似の方法により合成した。

[0459] [実施例81]

3-(2-メトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0460] [化103]



[0461] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.31(4H, t, J=4.9Hz), 3.91(4H

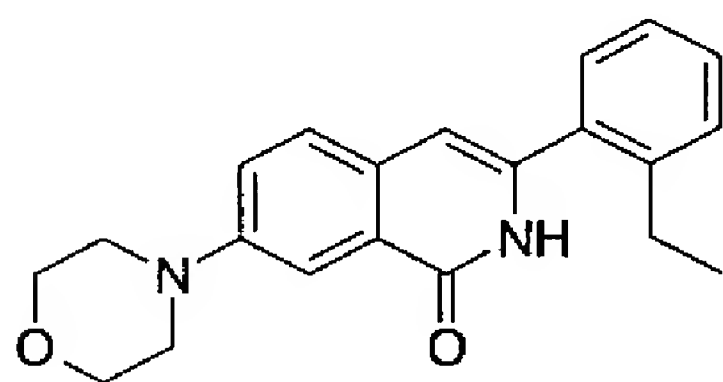
, t, $J=4.9$ Hz), 3.93 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.00–7.09 (2H, m), 7.32–7.58 (4H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 9.42 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 337 (M+H)。

[0462] [実施例82]

3-(2-エチルフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0463] [化104]



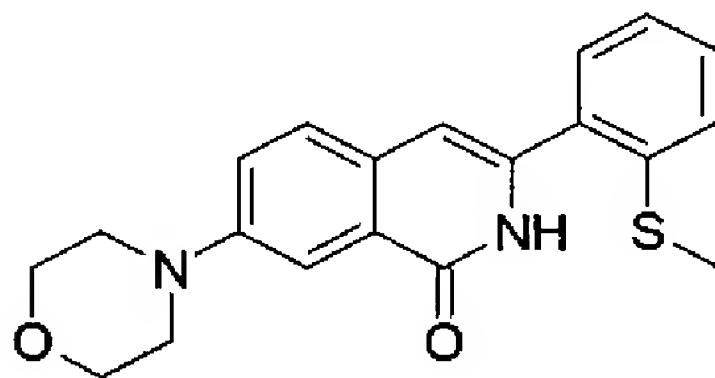
[0464] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.19 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 2.71 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.31 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.91 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.42 (1H, s), 7.30–7.51 (6H, m), 7.81 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.26 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 335 (M+H)。

[0465] [実施例83]

3-(2-メチルスルファニルフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0466] [化105]



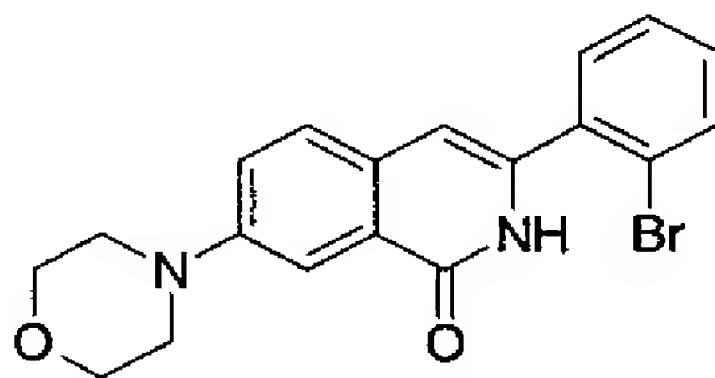
[0467] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.46 (3H, s), 3.30 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.90 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.55 (1H, s), 7.23–7.42 (5H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.72 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 353 (M+H)。

[0468] [実施例84]

3-(2-ブロモフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0469] [化106]

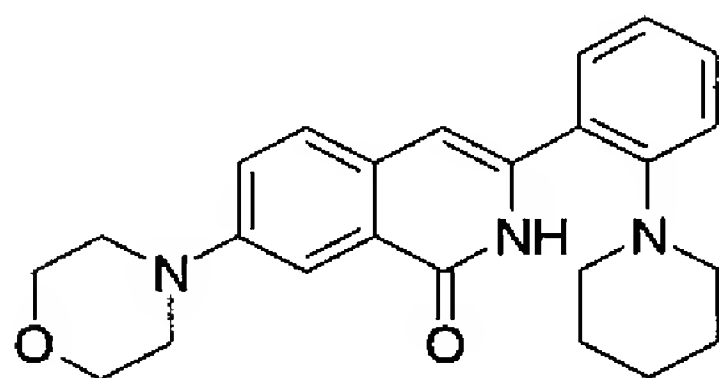


[0470] ESI(LC-MS positive mode) m/z 385 (M+H), 387 (M+H+2)。

[0471] [実施例85]

7-モルホリン-4-イル-3-(2-ピペリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0472] [化107]



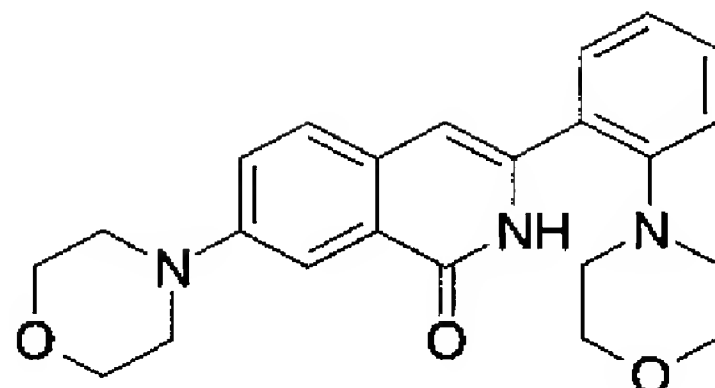
[0473] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.50–1.60 (2H, m), 1.75–1.80 (4H, m), 2.90–2.94 (4H, m), 3.31 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.91 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 7.12–7.23 (2H, m), 7.32–7.38 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=1.5, 7.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 11.50 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 390 (M+H)。

[0474] [実施例86]

7-モルホリン-4-イル-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0475] [化108]



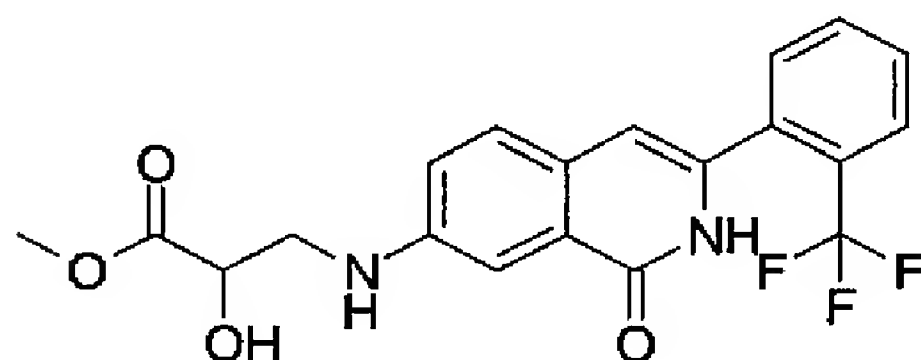
[0476] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.97–3.01 (4H, m), 3.30–3.33 (4H, m), 3.87–3.92 (8H, m), 6.69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.14–7.20 (2H, m), 7.33–7.41 (2H, m), 7.52–7.60 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.9 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 392 ($M+H$).

[0477] [実施例87]

2-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ]プロピオン酸メチル

[0478] [化109]



[0479] 文献既知であるエポキシド185mg (1.81mmol) のメタノール溶液3.6mLに実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン550mg (1.81mmol) を加え、70°Cで14時間攪拌した。反応液を濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1–3:1) で精製することにより、2-ヒドロキシ-3-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ]プロピオン酸メチル356mg (48%) を淡黄色泡状物質として得た。

[0480] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.28–3.39 (1H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.66 (3H, s), 4.26–4.34 (1H, m), 5.78 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$)

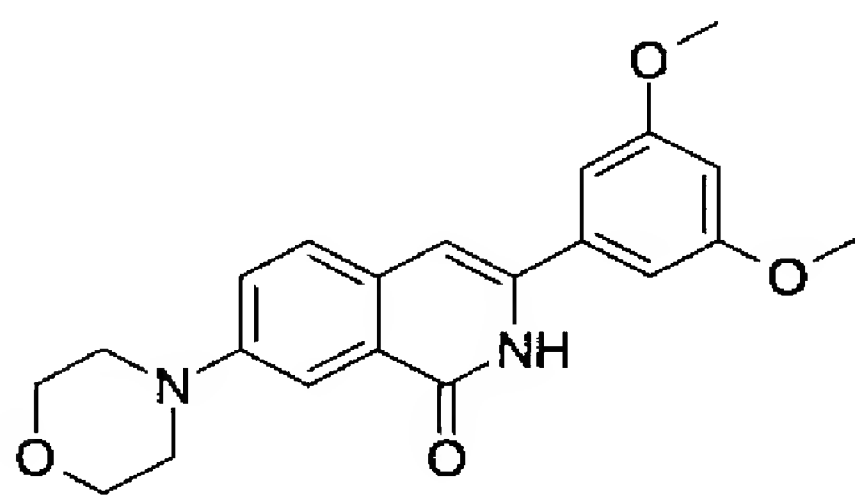
), 6.19 (1H, t, J=6.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.6, 8.5 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.63–7.79 (3H, m), 7.80–7.87 (1H, m), 11.27 (1H, s)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 407 (M+H)。

[0481] [実施例88]

3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0482] [化110]



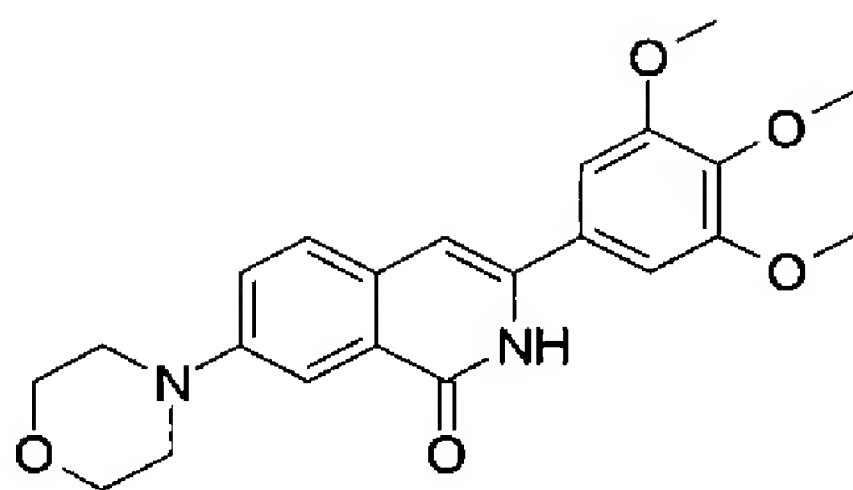
[0483] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.31 (4H, t, J=4.9 Hz), 3.86 (6H, s), 3.91 (4H, t, J=4.9 Hz), 6.52 (1H, s), 6.70–6.75 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.76 (1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 367 (M+H)。

[0484] [実施例89]

7-モルホリン-4-イル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0485] [化111]



[0486] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.32 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.91 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.95 (6H, s), 6.66 (1H, s), 6.80 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J=1.5, 8.3\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.86 (1H, brs)

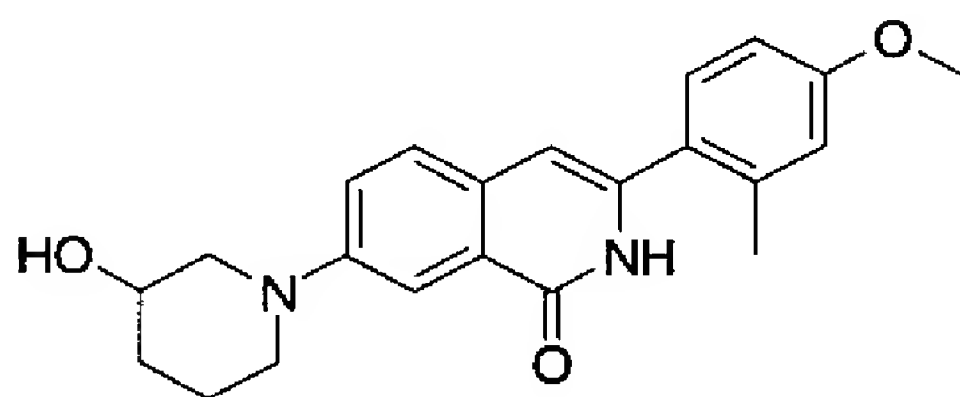
ESI(LC-MS positive mode) m/z 397 (M+H)。

[0487] 以下の化合物(実施例90-96)は、実施例1工程Aで得られた5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミドを出発原料とし、実施例1工程Bおよびそれに続く実施例20と類似の方法により合成した。

[0488] [実施例90]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0489] [化112]



[0490] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58-2.00 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.48-2.63 (1H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.27-3.34 (1H, m), 3.51 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 3.93-4.02 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.78-6.82 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.87 (1H,

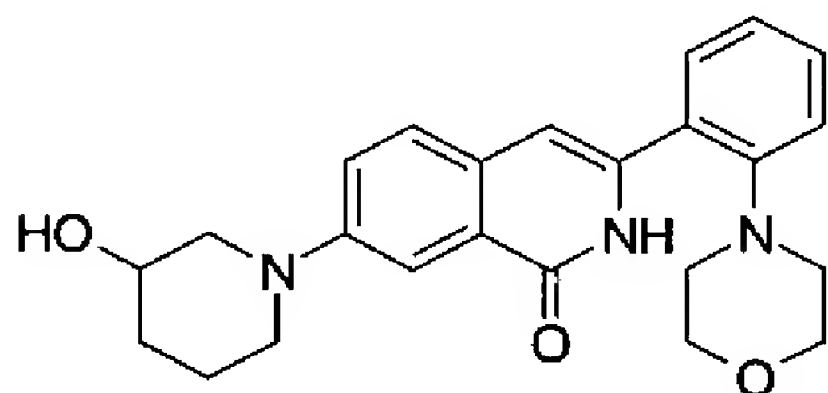
brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 365 (M+H)。

[0491] [実施例91]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0492] [化113]



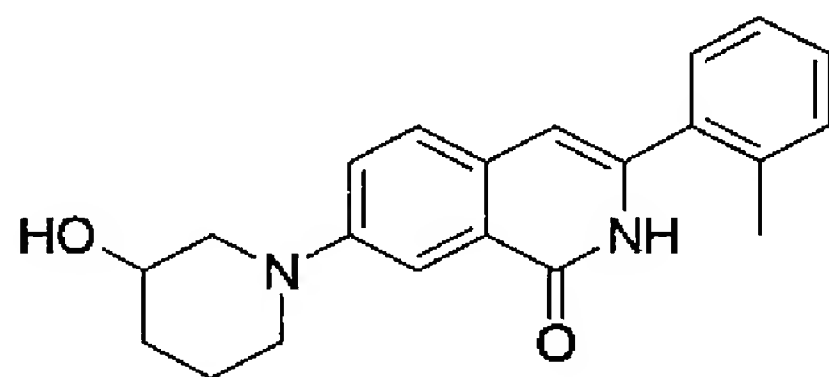
[0493] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.66–1.77 (2H, m), 1.83–2.01 (2H, m), 2.10 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.96–3.00 (4H, m), 3.17–3.31 (3H, m), 3.51 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 3.86–3.90 (4H, m), 3.93–4.01 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.13–7.21 (2H, m), 7.35–7.42 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.87 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 406 (M+H)。

[0494] [実施例92]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-*o*-トリル-2H-イソキノリン-1-オン

[0495] [化114]



[0496] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.79 (2H, m), 1.84–2.02 (2H, m), 2.25 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.38 (3H, s), 3.16–3.33 (3H, m), 3.50 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 3.93–4.03 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.2

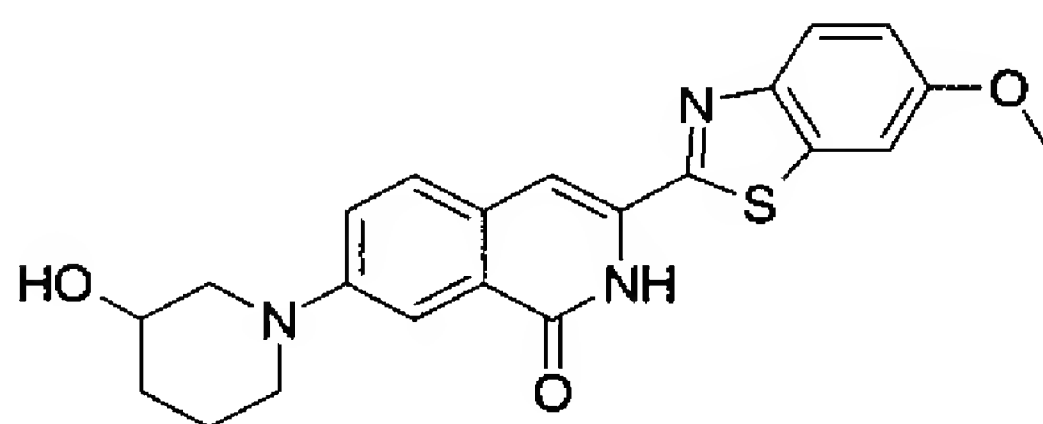
5-7. 40 (5H, m), 7. 47 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 84 (1H, d, J=2. 5Hz), 8. 48 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 335 (M+H)。

[0497] [実施例93]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0498] [化115]



[0499] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1. 34-1. 41 (1H, m), 1. 50-1. 57 (1H, m), 1. 77-1. 81 (1H, m), 1. 90-1. 94 (1H, m), 2. 74-2. 78 (1H, m), 2. 88-2. 93 (1H, m), 3. 17 (1H, d, J=3. 0Hz), 3. 60-3. 70 (2H, m), 3. 78 (1H, dd, J=6. 5, 3. 0Hz), 3. 78 (3H, s), 7. 16 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0Hz), 7. 32 (1H, brs), 7. 48 (1H, dd, J=8. 5, 3. 0Hz), 7. 56 (1H, d, J=3. 0Hz), 7. 73 (1H, d, J=8. 5Hz), 7. 75 (1H, d, J=3. 0Hz), 7. 94 (1H, d, J=9. 0Hz)

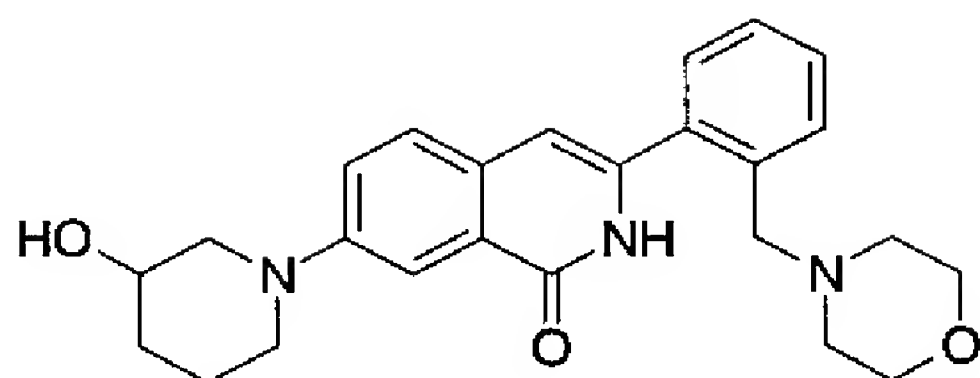
ESI(LC-MS positive mode) m/z 408 (M+H)。

[0500] [実施例94]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

なお、カップリング反応に使用した2-モルホリン-4-イルメチルベンゾニトリルは、文献公知の方法(例えば、調製Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, serie des Sciences Chimiques(1972), 20(5), 405-9、またはWO2003/048164など)に従って、シアノベンジルブロミドとモルホリンから調製した。

[0501] [化116]



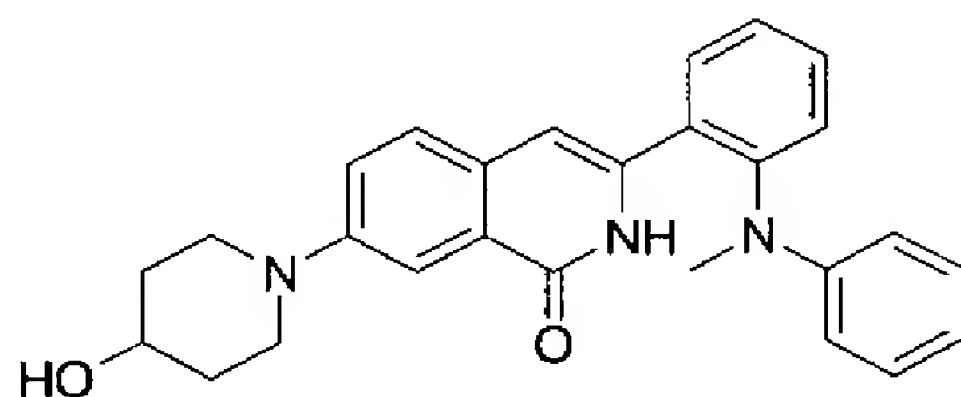
[0502] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.62–1.74 (2H, m), 1.82–2.00 (2H, m), 2.07–2.17 (1H, m), 2.61–2.71 (4H, m), 3.15–3.31 (3H, m), 3.48 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 3.51 (2H, s), 3.90–4.00 (5H, m), 6.59 (1H, s), 7.25–7.47 (4H, m), 7.51 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 13.25 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 420 (M+H).

[0503] [実施例95]

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-[2-(メチルフェニルアミノ)フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0504] [化117]



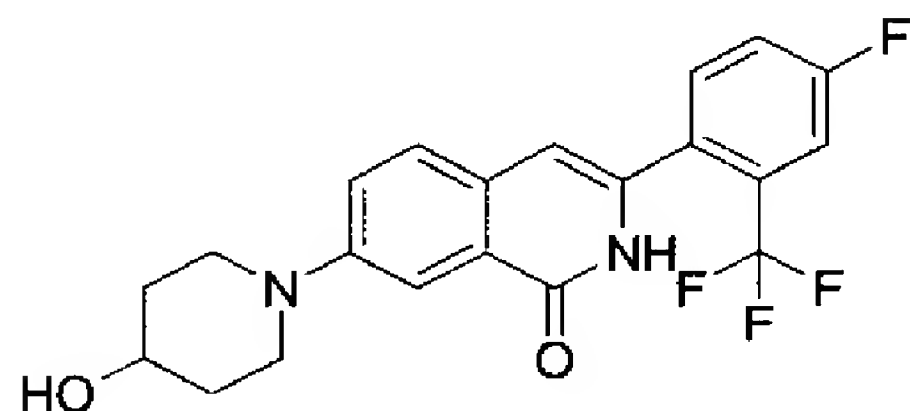
[0505] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.50 (1H, m), 1.65–1.73 (2H, m), 2.00–2.05 (2H, m), 3.01–3.09 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.68–3.74 (2H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 6.57 (1H, s), 6.78–6.82 (3H, m), 7.16–7.25 (2H, m), 7.27–7.45 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.75 (1H, s), 9.21 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 426 (M+H).

[0506] [実施例96]

3-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0507] [化118]



[0508] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.50 (1H, m), 1.68–1.76 (2H, m), 2.02–2.09 (2H, m), 3.04–3.17 (2H, m), 3.70–3.79 (2H, m), 3.87–3.98 (1H, m), 6.42 (1H, s), 7.27–7.40 (2H, m), 7.43–7.57 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.31 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 407 ($M+H$).

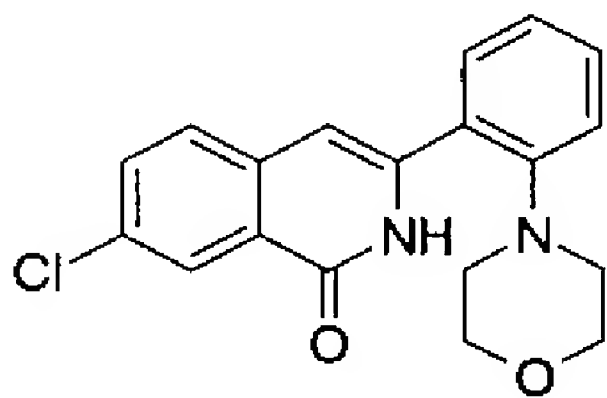
[0509] [実施例97]

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

7-クロロ-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0510] [化119]



[0511] 1. 8MリチウムジイソプロピルアミドTHF溶液5.39mL (9.69mmol)をTHF10mLで希釈し、これに実施例80工程Aで調製した5-クロロ-2, N, N-トリメチルベンズアミド383mg (1.94mmol)のTHF溶液5mLを -78°C にて滴下した。これにさらに2-(4-モルホリノ)ベンズニトリル438mg (2.33mmol)のTHF溶液5mLを加え、 -7

8℃にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた黄色油状物をヘキサン／酢酸エチル(3:1)より結晶化を行い、7-クロロ-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 575 mg(87%)を無色結晶として得た。

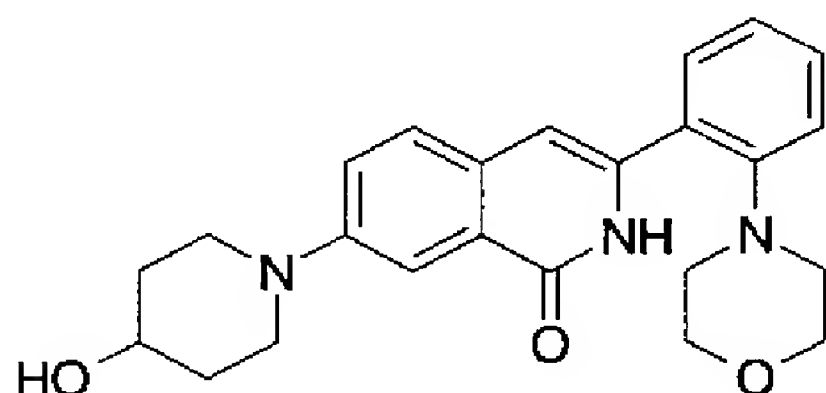
[0512] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.97–3.00 (4H, m), 3.87–3.90 (4H, m), 6.71 (1H, s), 7.19 (2H, m), 7.43 (1H, dt, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59–7.62 (2H, m), 8.39 (1H, s), 11.10 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 341 (M+H)。

[0513] 工程B

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0514] [化120]



[0515] 工程Aで得られた7-クロロ-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例20と類似の方法により合成した。

[0516] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.48 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 1.70–1.77 (2H, m), 2.03–2.07 (2H, m), 2.96–3.02 (4H, m), 3.04–3.13 (2H, m), 3.71–3.78 (2H, m), 3.86–3.94 (5H, m), 6.67 (1H, s), 7.12–7.21 (2H, m), 7.32–7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=1.4, 8.0\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 10.84 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 406 (M+H)。

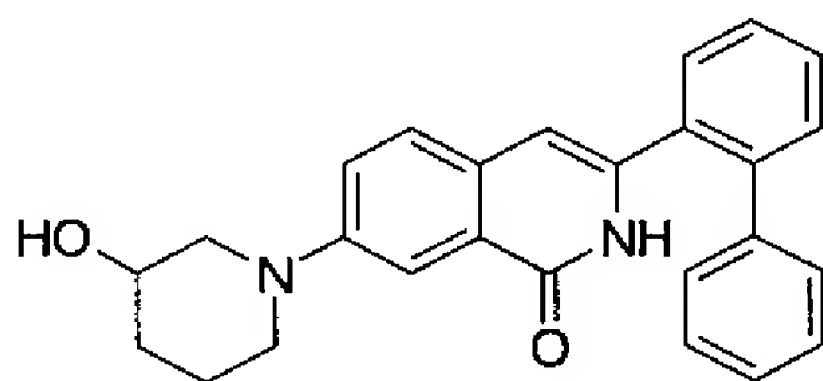
[0517] 以下に示す化合物は(実施例98–101)、実施例80工程Aで調製された5-クロロ-

2, N, N-トリメチルベンズアミドを出発原料とし実施例97と類似の方法により合成した。

[0518] [実施例98]

3-ビフェニル-2-イル-7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0519] [化121]



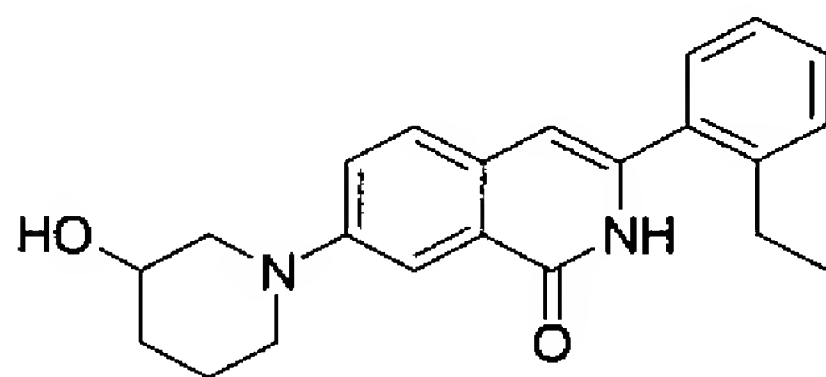
[0520] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.57–1.76 (2H, m), 1.82–1.99 (2H, m), 2.12–2.22 (1H, m), 3.11–3.29 (3H, m), 3.46 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 3.90–4.00 (1H, m), 6.42 (1H, s), 7.28–7.57 (11H, m), 7.72 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.07 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 397 ($M+H$)。

[0521] [実施例99]

3-(2-エチルフェニル)-7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0522] [化122]



[0523] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65–1.79 (2H, m), 1.84–2.00 (2H, m), 2.15 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.71 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.16–3.33 (3H, m), 3.49 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 3.94

−4. 03(1H, m), 6. 40(1H, s), 7. 24–7. 43(5H, m), 7. 47(1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 85(1H, d, J=2. 5Hz), 8. 31(1H, brs)

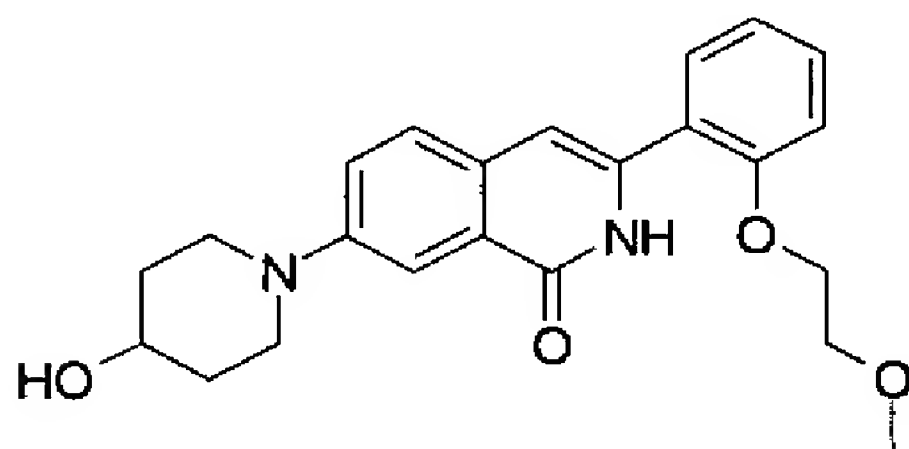
ESI(LC–MS positive mode)m/z 349(M+H)。

[0524] [実施例100]

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン

なお、カップリング反応に使用した2-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリルは、文献公知の方法(例えば、WO2003/048164など)に従って、シアノベンジルブロミドとモルホリンから調製した。

[0525] [化123]



[0526] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1. 73–1. 78(2H, m), 2. 01–2. 08(2H, m), 3. 01–3. 11(2H, m), 3. 57(3H, s), 3. 71–3. 77(2H, m), 3. 79–3. 82(2H, m), 3. 85–3. 93(1H, m), 4. 28–4. 32(2H, m), 6. 65(1H, s), 6. 99–7. 10(2H, m), 7. 31–7. 40(2H, m), 7. 49(1H, d, J=8. 58Hz), 7. 55–7. 59(1H, m), 7. 83(1H, d, J=2. 64 Hz) 10. 1(1H, brs)

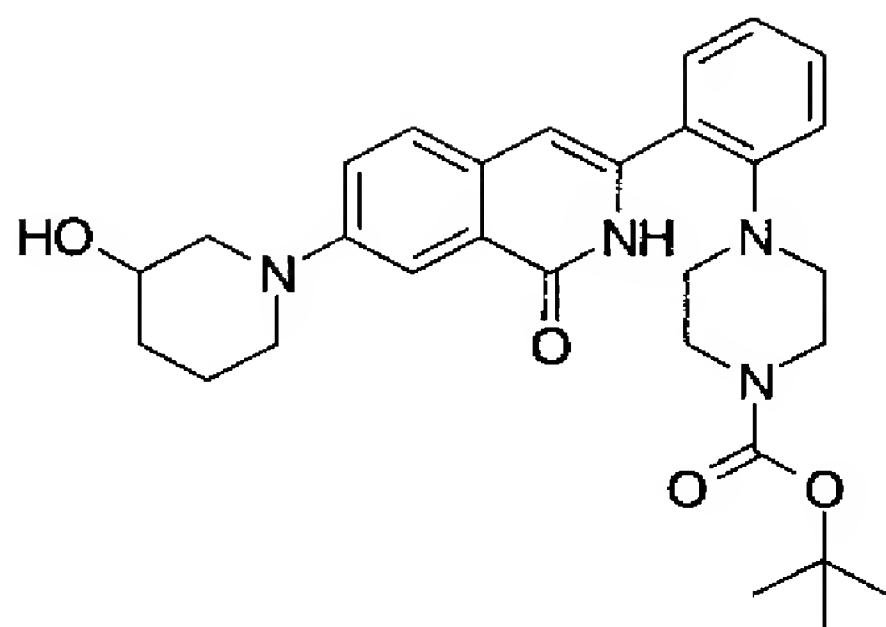
ESI(LC–MS positive mode)m/z 395(M+H)。

[0527] [実施例101]

4-{2-[7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-3-イル]フェニル}ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル

なお、カップリング反応に使用した2-(4-t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルベンゾニトリルは、文献公知の方法(例えば、WO2003/048164など)に従って、シアノベンジルブロミドとモルホリンから調製した。

[0528] [化124]



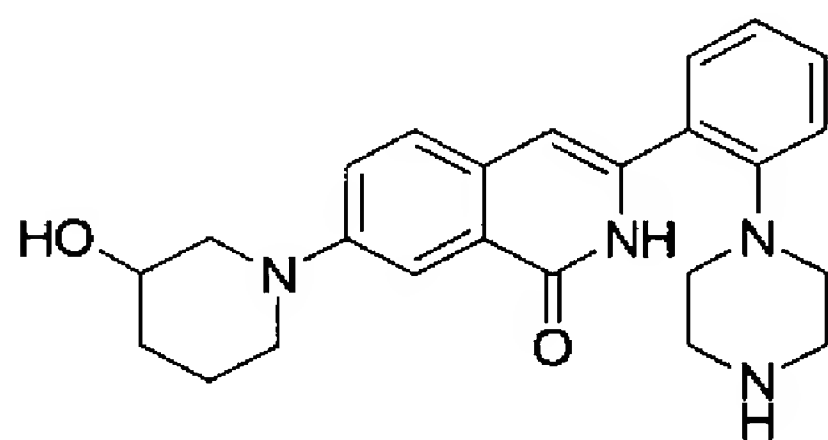
[0529] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.60–1.78 (2H, m), 1.86–2.01 (2H, m), 2.24–2.34 (1H, m), 2.87–2.98 (4H, m), 3.14–3.35 (3H, m), 3.52 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 3.55–3.64 (4H, m), 3.91–4.01 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.34–7.40 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.84 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 505 ($M+H$).

[0530] [実施例102]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-ピペラジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0531] [化125]



[0532] 実施例101で得られた4-{2-[7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル]フェニル}ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル11.5 mg (0.0227mmol) のジクロロメタン溶液 (0.3mL) にトリフルオロ酢酸 (0.2mL) を加え室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧留去後得られた残渣をボンドエリートN

H2(登録商標、バリアン社、1g、ジクロロメタン:メタノール=20:1)にて精製し、7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-ピペラジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン8.9mg(97%)を黄色固体として得た。

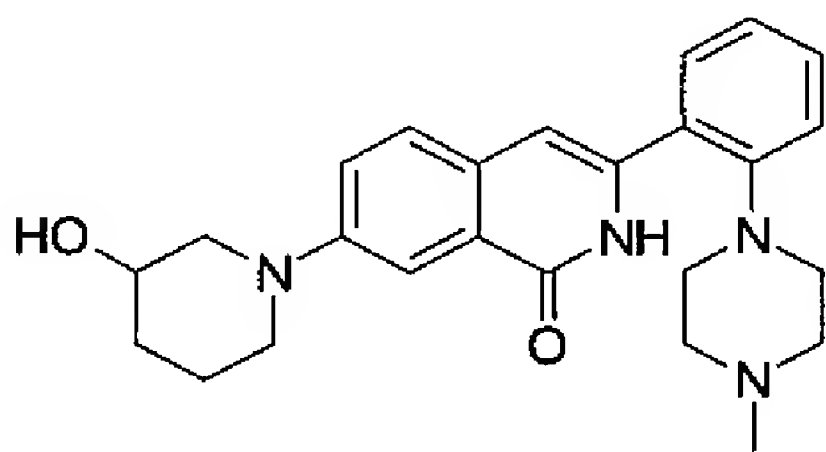
[0533] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.64–2.02 (5H, m), 2.95–2.99 (4H, m), 3.05–3.08 (4H, m), 3.15–3.34 (3H, m), 3.51 (1H, dd, $J=12.0, 3.0\text{Hz}$), 3.94–4.01 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.13–7.18 (2H, m), 7.34–7.40 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 11.18 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 405 ($M+H$)。

[0534] [実施例103]

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン

[0535] [化126]



[0536] 実施例102で得られた7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-ピペラジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン3.6mg(0.0089mmol)のアセトニトリル溶液(0.4mL)にトリエチルアミン0.0185mL(0.133mmol)とヨードメタン0.00665mL(0.107mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(NH_2 F254s、メルク社、展開溶媒;ジクロロメタン:メタノール=10:1、 R_f 値:0.8)にて展開し精製し、7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン1.8mg(48%)を黄色固体として得た。

[0537] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.41–1.55 (1H, m), 1.64–1.7

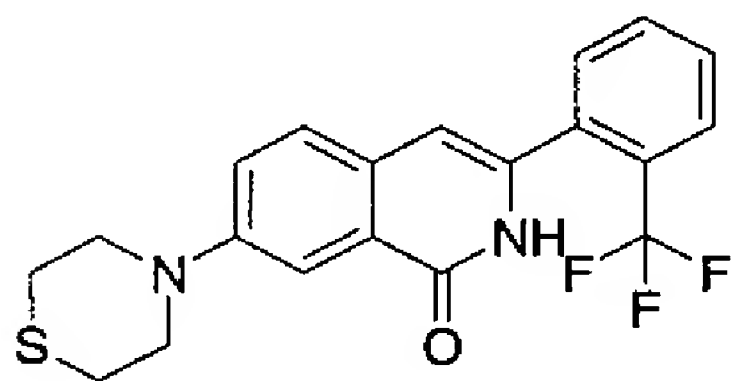
7(1H, m), 1.90–2.07(2H, m), 2.38(3H, s), 2.48–2.66(4H, m), 2.83(1H, dd, J=12.0, 8.0Hz), 2.90–3.03(5H, m), 3.56–3.64(1H, m), 3.73–3.87(2H, m), 6.87(1H, s), 7.17(1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.5Hz), 7.22(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.40(1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.5Hz), 7.50(1H, dd, J=9.0, 3.0Hz), 7.58(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.63(1H, d, J=9.0Hz), 7.71(1H, d, J=3.0Hz)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 419(M+H)。

[0538] [実施例104]

7-チオモルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0539] [化127]



[0540] 実施例1工程Bで得られた7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例4と類似の方法により合成した。

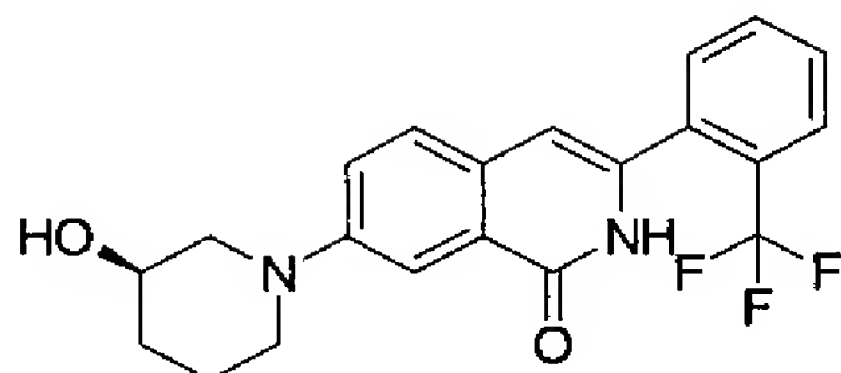
[0541] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.70–2.85(4H, m), 3.65–3.83(4H, m), 6.46(1H, s), 7.32(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.45–7.70(4H, m), 7.75(1H, d, J=2.6Hz), 7.81(1H, d, J=7.3Hz), 8.93(1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode) m/z 391(M+H)。

[0542] [実施例105]

7-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0548] [化129]

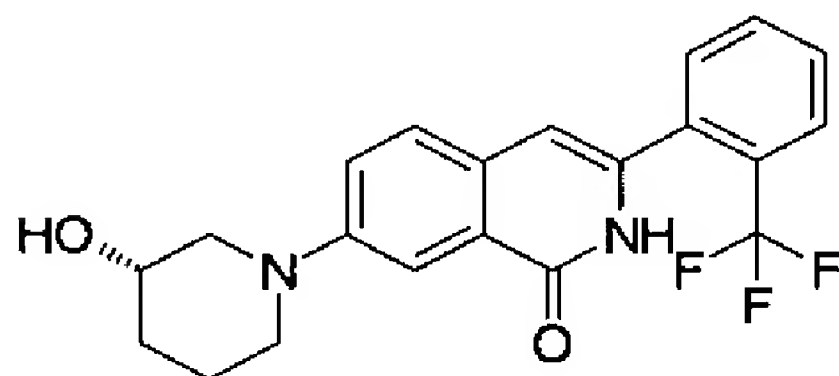


[0549] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58–1.80 (2H, m), 1.82–2.00 (2H, m), 2.18 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.13–3.38 (3H, m), 3.51 (1H, dd, $J=3.0, 12.2\text{Hz}$), 3.91–4.02 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=2.3, 8.9\text{Hz}$), 7.43–7.70 (4H, m), 7.77–7.86 (2H, m), 8.50 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 389 (M+H)。

[0550] [実施例107]

7-((S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2
H-イソキノリン-1-オン

[0551] [化130]



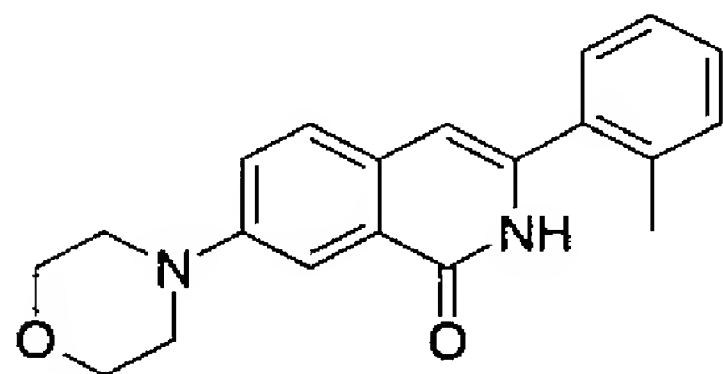
[0552] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.60–1.80 (2H, m), 1.82–2.03 (2H, m), 2.32 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.13–3.38 (3H, m), 3.52 (1H, dd, $J=3.1, 12.0\text{Hz}$), 3.91–4.02 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.44–7.70 (4H, m), 7.77–7.85 (2H, m), 8.69 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 389 (M+H)。

[0553] 以下に示す化合物(実施例108–111)は、実施例80工程Bで調製した2, N, N-トリメチル-5-モルホリン-4-イルベンズアミドを出発原料とし、実施例1工程Bと類似の方法により合成した。

[0554] [実施例108]

7-モルホリン-4-イル-3-オトリル-2H-イソキノリン-1-オン

[0555] [化131]



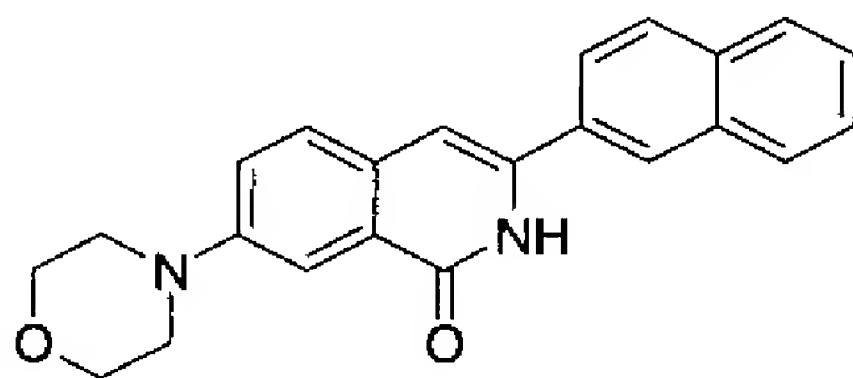
[0556] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.41 (3H, s), 3.30 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.91 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.42 (1H, s), 7.28–7.37 (5H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.37 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 321 (M+H)。

[0557] [実施例109]

7-モルホリン-4-イル-3-ナフタレン-2-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0558] [化132]



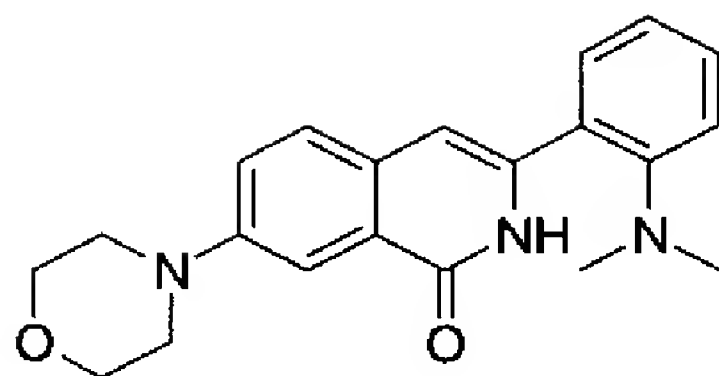
[0559] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.33 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.91 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.50–7.60 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=1.7, 8.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.85–7.93 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.80 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 357 (M+H)。

[0560] [実施例110]

3-(2-ジメチルアミノフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0561] [化133]



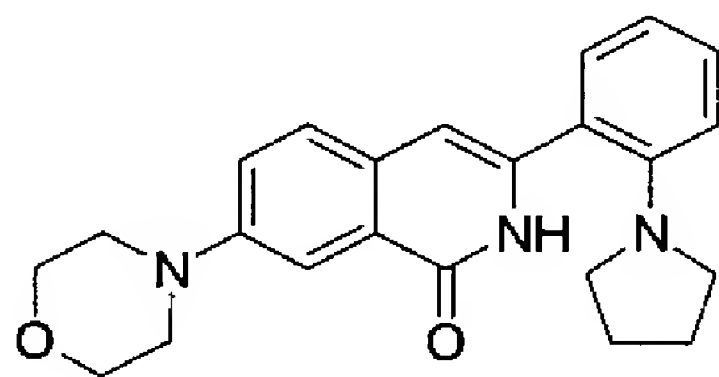
[0562] 反応に使用した2-(N, N-ジメチルアミノ) ベンゾニトリルは、文献公知の方法(例えばJ. Org. Chem.、第48巻、第2933-2935(1983)など)に従って調製した。

[0563] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2. 71 (6H, s), 3. 31 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3. 91 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 6. 70 (1H, s), 7. 09-7. 25 (2H, m), 7. 33-7. 37 (2H, m), 7. 52-7. 57 (2H, m), 7. 81 (1H, s), 10. 70 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 350 (M+H)。

[0564] [実施例111]

7-モルホリン-4-イル-3-(2-ピロリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0565] [化134]



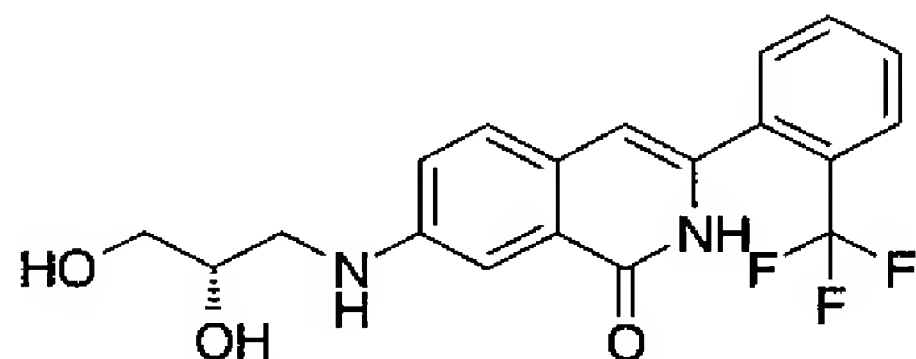
[0566] 反応に使用した2-(1-ピロリジニル) ベンゾニトリルは、文献公知の方法(例えばUS2002/0193389など)に従って調製した。

[0567] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1. 85-1. 90 (4H, m), 3. 04-3. 08 (4H, m), 3. 30 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3. 90 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 6. 61 (1H, s), 6. 96-7. 02 (2H, m), 7. 31-7. 53 (4H, m), 7. 80 (1H, s), 9. 67 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 376 (M+H)。

[0568] [実施例112]

7-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0569] [化135]



[0570] 実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン608. 5mg (2.0mmol)のエタノール溶液(10mL)に(R)-グリシドール132.6 μ L (20mmol)を加え、加熱還流下一晩撹拌した。反応液を濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製することにより、7-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン514.3mg (68%)を淡黄色アモルファスとして得た。

[0571] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.95–3.05 (1H, m), 3.23–3.46 (3H, m), 3.64–3.73 (1H, m), 4.66 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.84 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 6.03 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 6.29 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.75 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 11.24 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 379 (M+H)。

[0572] [実施例113]

7-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

ウ化ナトリウム2.62g(17.5mmol)、ヨウ化銅(I)952.3mg(5.0mmol)を加え80℃にて1時間撹拌した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮することによって得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4-1:2)とチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄することにより、7-ヨード-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン1.87g(90%)を淡黄色固体として得た。

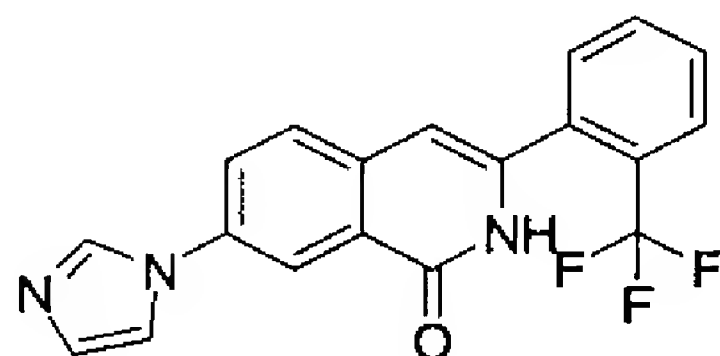
[0579] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.47(1H, s), 7.31(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.55(1H, dd, $J=1.7, 7.3$ Hz), 7.59-7.73(2H, m), 7.83(1H, dd, $J=2.0, 6.9$ Hz), 7.96(1H, dd, $J=1.8, 8.4$ Hz), 8.72(1H, d, $J=1.6$ Hz), 9.06(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 416(M+H)。

[0580] 工程B

7-イミダゾール-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0581] [化138]



[0582] 工程Aで得られた7-ヨード-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン10.4mg(0.025mmol)、ヨウ化銅(I)0.48mg(0.0025mmol)、イミダゾール2.0mg(0.03mmol)、リン酸カリウム11.1mg(0.0525mmol)を1,4-ジオキサン0.25mLに懸濁させ、これにN, N'-ジメチルエチレンジアミン2.6 μL を加え、110℃で一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレ

ン:メタノール=25:1-20:1)で精製することにより、7-イミダゾール-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン8.3mg(93%)を無色粘調性油状物質として得た。

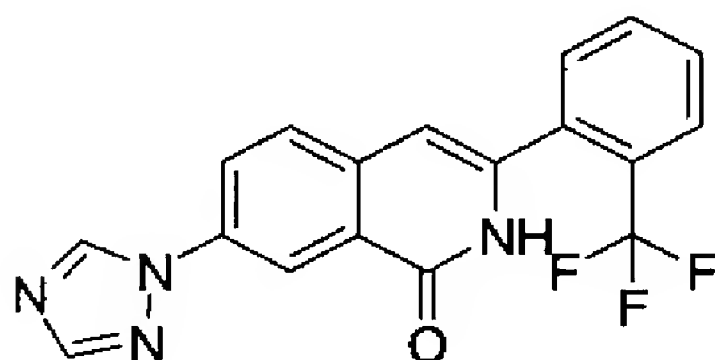
[0583] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.58(1H, s), 7.24(1H, s), 7.41(1H, s), 7.55-7.77(5H, m), 7.84(1H, dd, $J=1.7, 7.6\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 8.35(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.89(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 356 ($M+H$)。

[0584] [実施例115]

7-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0585] [化139]



[0586] 工程Aで得られた7-ヨード-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料として用い、実施例114工程Bと類似の方法により合成した。

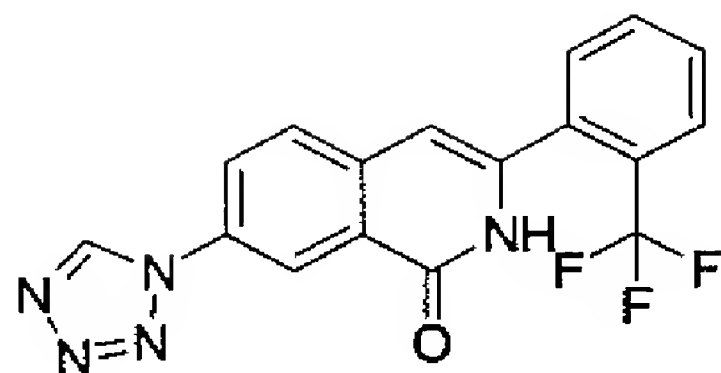
[0587] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.58(1H, s), 7.55-7.75(4H, m), 7.80-7.88(1H, m), 8.16(1H, s), 8.17(1H, dd, $J=2.3\text{H}, 8.6\text{Hz}$), 8.64(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.68(1H, brs), 8.75(1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 357 ($M+H$)。

[0588] [実施例116]

7-テトラゾール-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0589] [化140]



[0590] 実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンの酢酸溶液0.2mLにオルトギ酸トリメチル17.5 μ L (0.16mmol)とアシ化ナトリウム9.8mg (0.15mmol)を加え、80℃にて6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)で精製することにより、7-テトラゾール-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン29.8mg (83%)を無色固体として得た。

[0591] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.62 (1H, s), 7.57–7.90 (5H, m), 8.19 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.24 (1H, s), 9.71 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 358 ($M+H$)。

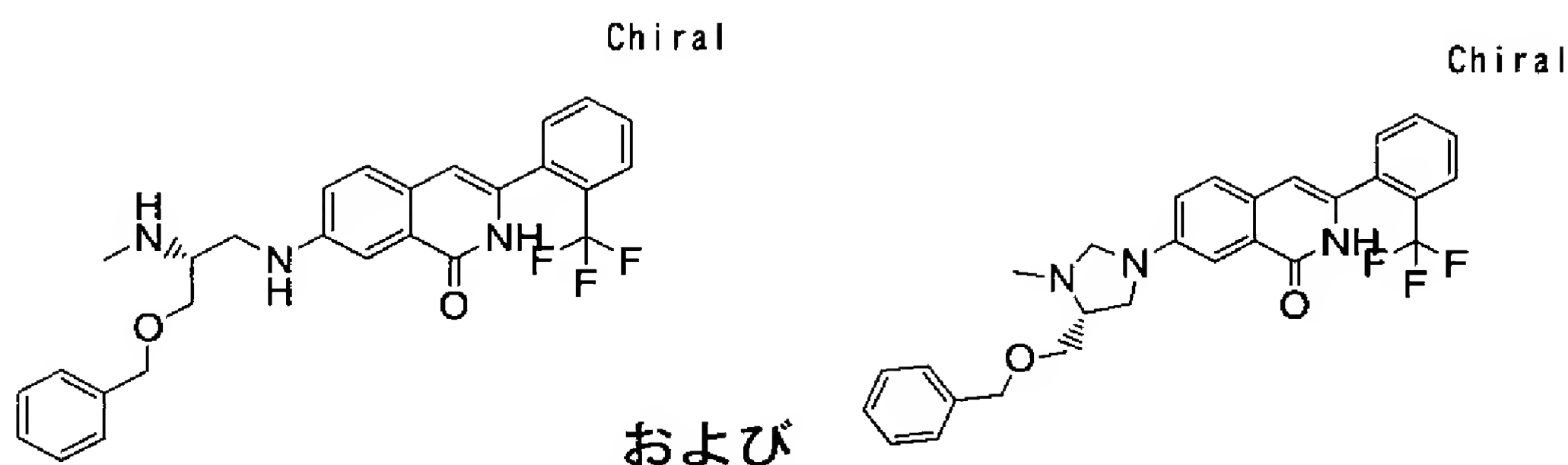
[0592] [実施例117]

7-((R)-3-ベンジルオキシ-2-メチルアミノプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン; および

[実施例118]

7-((R)-4-ベンジルオキシメチル-3-メチルイミダゾリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0593] [化141]



[0594] Fmoc-Meser(Bzl)-OH 1g (2.3mmol) のジクロロメタン溶液にBOP試薬 1.2g (2.8mmol), N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.5mL (3mmol) 及びN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 273mg (2.8mmol) を加え室温にて1昼夜攪拌した。反応液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製した。得られた油状物850mgの中、238mgをTHF溶液 2mLとし、水素化リチウムアルミニウム10mg (0.25mmol) のTHF溶液8mLに -78°C にて滴下した。 -78°C にて1.5時間攪拌後、さらに水素化リチウムアルミニウム10mg (0.25mmol) を加え -78°C にて30分攪拌した。反応液に -78°C にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温まで昇温しセライトろ過後、濾液をジクロロメタンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して生じた油状物を精製せずにメタノール5mLに溶解し、7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン100mg (0.33mmol)、酢酸 1mLを加えた。これに氷冷下にてシアノトリヒドロほう酸ナトリウム 135mg (2.1mmol) を加え室温に昇温して3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2-2:1)で精製することにより、黄色泡状物質を得た。この黄色泡状物質のジクロロメタン溶液5mLにピペリジン 1mLを加えて、室温にて攪拌した。4時間後、反応液を濃縮後、1N塩酸2mL及びメタノール2mLを加え 40°C にて攪拌した。6時間後、反応液を氷冷下にて1N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣を分取用アミノTLC(富士シリシア化学(株) PLC05:ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製することにより、7-((R)-3-ベンジルオキシ-2-メチルアミノプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 48mg(31%)を黄色泡状物質とともに、7-((R)-4-ベンジルオキシメチルー3-メチルイミダゾリジニン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 28mg(17%)を黄色泡状物質として得た。

[0595] 7-((R)-3-ベンジルオキシ-2-メチルアミノプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン(実施例117)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.43(3H, s), 2.99–3.04(1H, m), 3.18–3.27(1H, m), 3.34–3.42(1H, m), 3.54–3.66(2H, m), 4.55(2H, s), 4.73(1H, brt), 6.42(1H, s), 7.01(1H, dd, $J=2.31, 8.24\text{Hz}$), 7.31–7.39(6H, m), 7.48(1H, d, $J=2.47\text{Hz}$), 7.52–7.67(3H, m), 7.80(1H, d, $J=6.76\text{Hz}$)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 482(M+H)。

[0596] 7-((R)-4-ベンジルオキシメチルー3-メチルイミダゾリジニン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン(実施例118)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.53(3H, s), 3.05–3.10(1H, m), 3.38–3.44(1H, m), 3.57(1H, dd, $J=5.44, 9.73\text{Hz}$), 3.63–3.71(2H, m), 3.86(1H, d, $J=4.78\text{Hz}$), 4.57(1H, d, $J=4.78\text{Hz}$), 4.60(2H, s), 6.44(1H, s), 6.91–6.95(1H, m), 7.27–7.37(5H, m), 7.43(1H, d, $J=8.90\text{Hz}$), 7.47–7.67(3H, m), 7.80(1H, d, $J=7.42\text{Hz}$), 8.30(1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 494(M+H)。

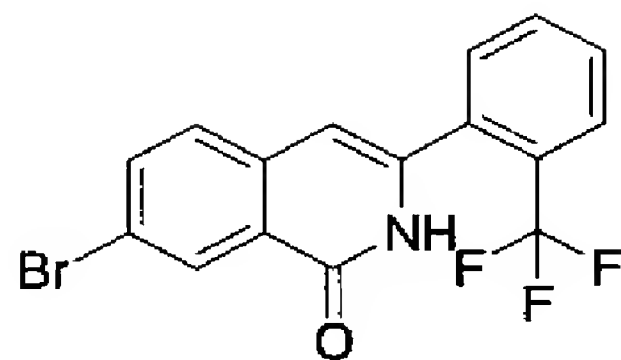
[0597] [実施例119]

7-メチルアミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

7-ブロモ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0598] [化142]



[0599] WO2002/083066またはUS4282365に開示された方法により調製することができる2-ブロモ-5-メチル安息香酸から、実施例1工程Aと類似の方法により5-ブロモ-2, N-ジメチルベンズアミドを調製した。これを出発原料とし実施例1工程Bと類似の方法により、7-ブロモ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを合成した。

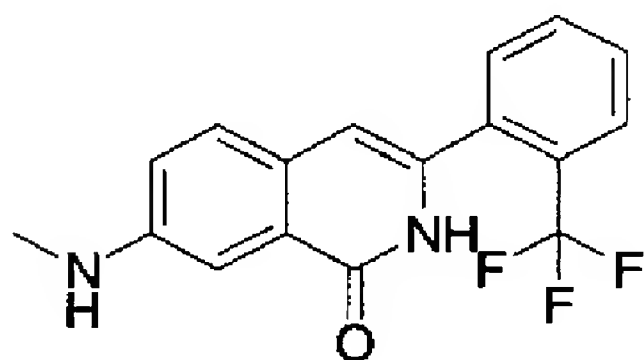
[0600] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.48 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.53–7.56 (1H, m), 7.61–7.72 (2H, m), 7.76–7.84 (2H, m), 8.53 (1H, d, $J=1.98$ Hz), 8.87 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 368 ($M+H$), 370 ($M+H+2$).

[0601] 工程B

7-メチルアミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0602] [化143]



[0603] 工程Aで調製した7-ブロモ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン30mg (0.08mmol)、ヨウ化銅(I) 18.6mg (0.098mmol)、酢酸セシウム39.1mg (0.204mmol)を乾燥したジメチルホルムアミド0.5mLに懸濁し、40%メチルアミン-メタノール溶液200 μL を加え100°Cで一晩撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

塩化メチレン:メタノール=100:1)で精製することにより、7-メチルアミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン15.4mg(61%)を得た。

[0604] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25 (1H, s), 2.98 (3H, s), 6.44 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50–7.65 (4H, m), 7.80 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.29 (1H, m)

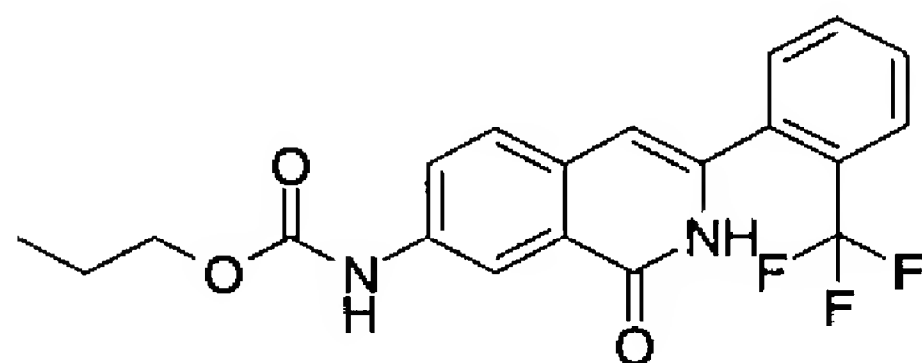
ESI(LC-MS positive mode) m/z 319 (M+H)。

[0605] 以下の化合物(実施例120–130)は実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例57と類似の方法により合成した。

[0606] [実施例120]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸プロピル

[0607] [化144]



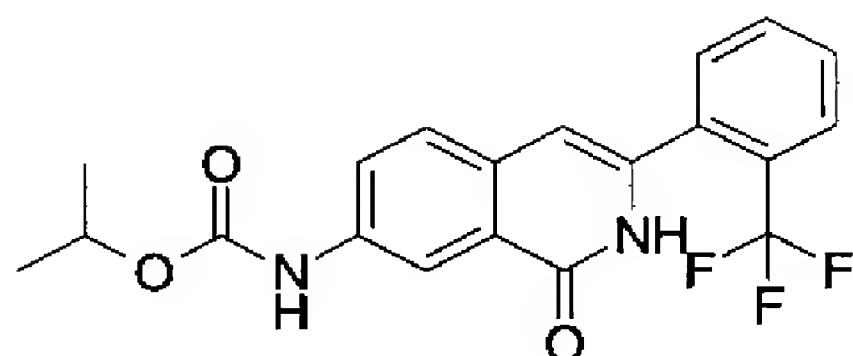
[0608] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.00 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.58–1.78 (2H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.48 (1H, s), 6.96–7.00 (1H, m), 7.54–7.69 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.05–8.30 (2H, m), 8.56 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 391 (M+H)。

[0609] [実施例121]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸イソプロピル

[0610] [化145]



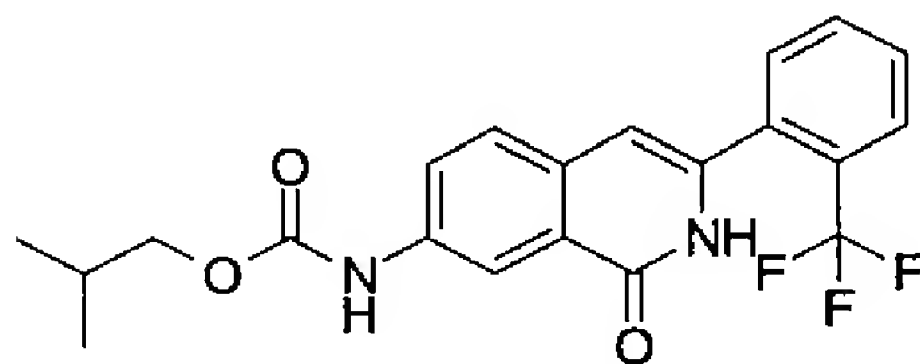
[0611] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.37 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 5.03–5.09 (1H, m), 6.48 (1H, s), 6.75–6.85 (1H, m), 7.52–7.69 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.12 (1H, brs), 8.41 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 391 (M+H)。

[0612] [実施例122]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸イソブチル

[0613] [化146]



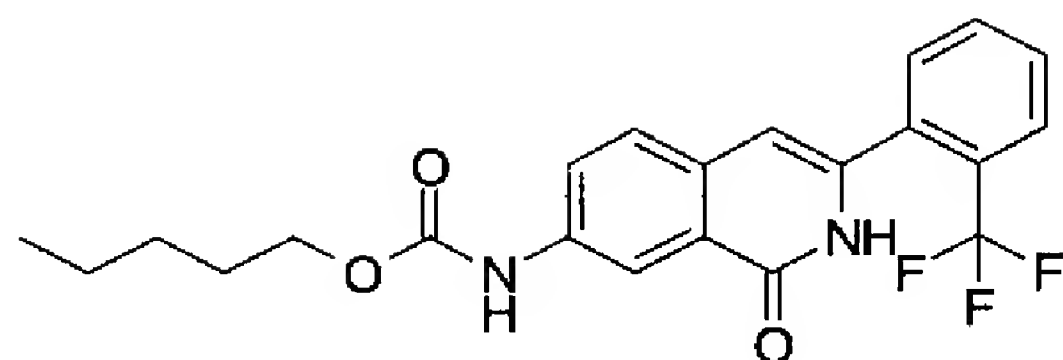
[0614] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.99 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.95–2.06 (1H, m), 4.00 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.49 (1H, s), 6.93–7.02 (1H, m), 7.55–7.70 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.09–8.20 (2H, m), 8.53 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 405 (M+H)。

[0615] [実施例123]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸ペンチル

[0616] [化147]



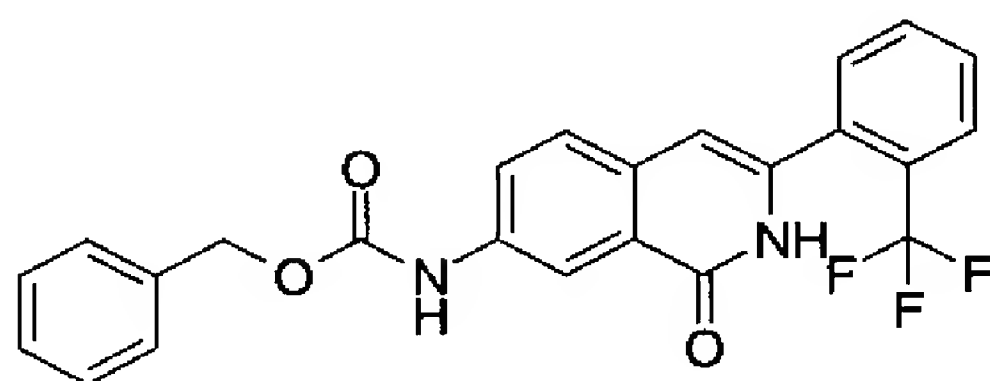
[0617] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (3H, t, $J=6.60\text{Hz}$), 1.35–1.38 (4H, m), 1.65–1.72 (2H, m), 4.19 (2H, t, $J=6.60\text{Hz}$), 6.49 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.58\text{Hz}$), 7.60–7.70 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.92\text{Hz}$), 8.11–8.16 (2H, m), 8.80 (1H, brs)

EI-MS m/z 418 (M^+).

[0618] [実施例124]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸ベンジル

[0619] [化148]



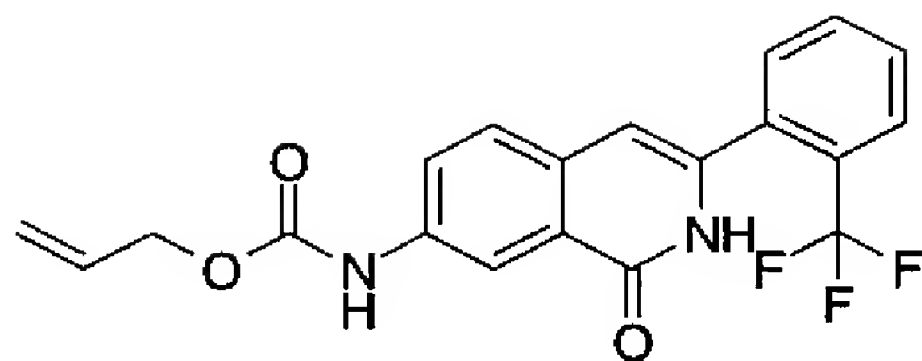
[0620] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.23 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.31–7.43 (6H, m), 7.52–7.69 (4H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.26\text{Hz}$), 8.10–8.20 (2H, m), 8.82 (1H, brs)

EI-MS m/z 438 (M^+).

[0621] [実施例125]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸アリル

[0622] [化149]



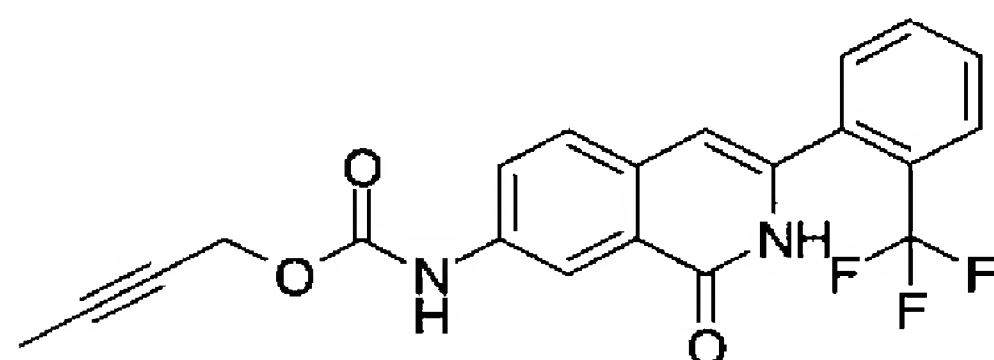
[0623] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.70–4.73 (2H, m), 5.29 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.39 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 5.95–6.05 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.97–7.01 (1H, m), 7.54–7.69 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.05–8.20 (2H, m), 8.43 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 389 (M+H).

[0624] [実施例126]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸ブター-2-イニル

[0625] [化150]



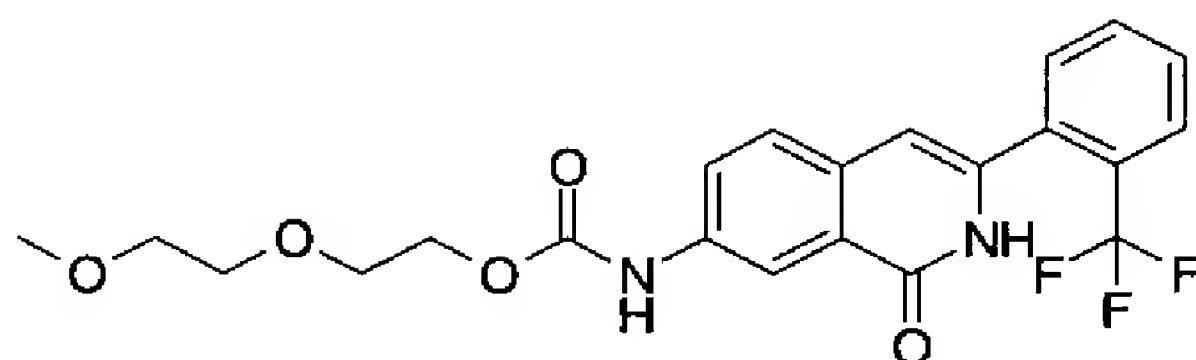
[0626] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.86 (3H, s), 4.77 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.62–7.81 (5H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.37 (1H, s), 10.14 (1H, s), 11.53 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 401 (M+H).

[0627] [実施例127]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸2-(2-メトキシエトキシ)エチル

[0628] [化151]

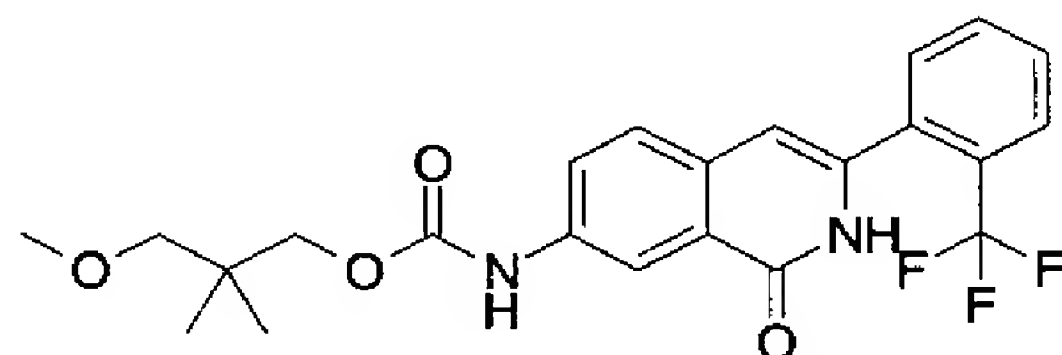


[0629] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.55–3.58 (2H, m), 3.66–3.69 (2H, m), 3.76–3.79 (2H, m), 4.36–4.39 (2H, m), 6.49 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.57\text{Hz}$), 7.60–7.70 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.25\text{Hz}$), 8.12 (1H, brs), 8.14 (1H, s), 8.78 (1H, brs)
EI-MS m/z 450 (M^+).

[0630] [実施例128]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル

[0631] [化152]

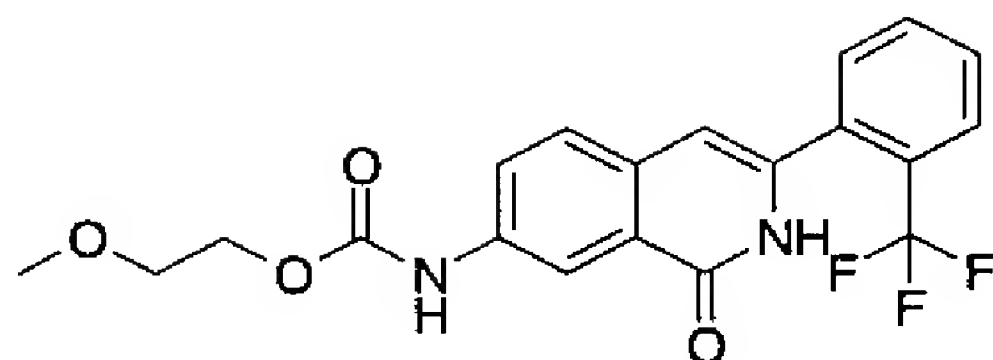


[0632] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.98 (6H, s), 3.19 (2H, s), 3.33 (3H, s), 4.04 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.10–7.20 (1H, m), 7.55–7.69 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.10–8.20 (2H, m), 8.61 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$).

[0633] [実施例129]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸2-メトキシエチル

[0634] [化153]



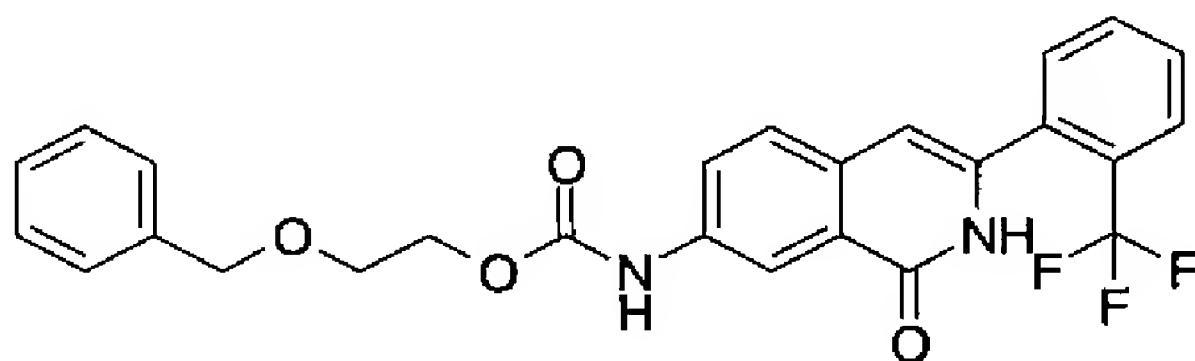
[0635] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.30 (3H, s), 3.59 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.25 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.42 (1H, s), 7.60–7.88 (6H, m), 8.40 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.51 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 407 (M+H).

[0636] [実施例130]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸2-ベンジルオキシエチル

[0637] [化154]



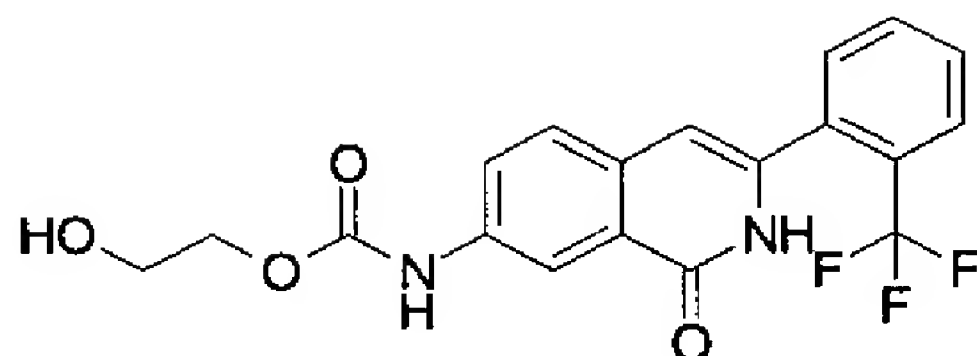
[0638] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.75 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.39 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.02–7.12 (1H, m), 7.29–7.37 (5H, m), 7.52–7.69 (4H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.05–8.15 (2H, m), 8.49 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 483 (M+H).

[0639] [実施例131]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸2-ヒドロキシエチル

[0640] [化155]



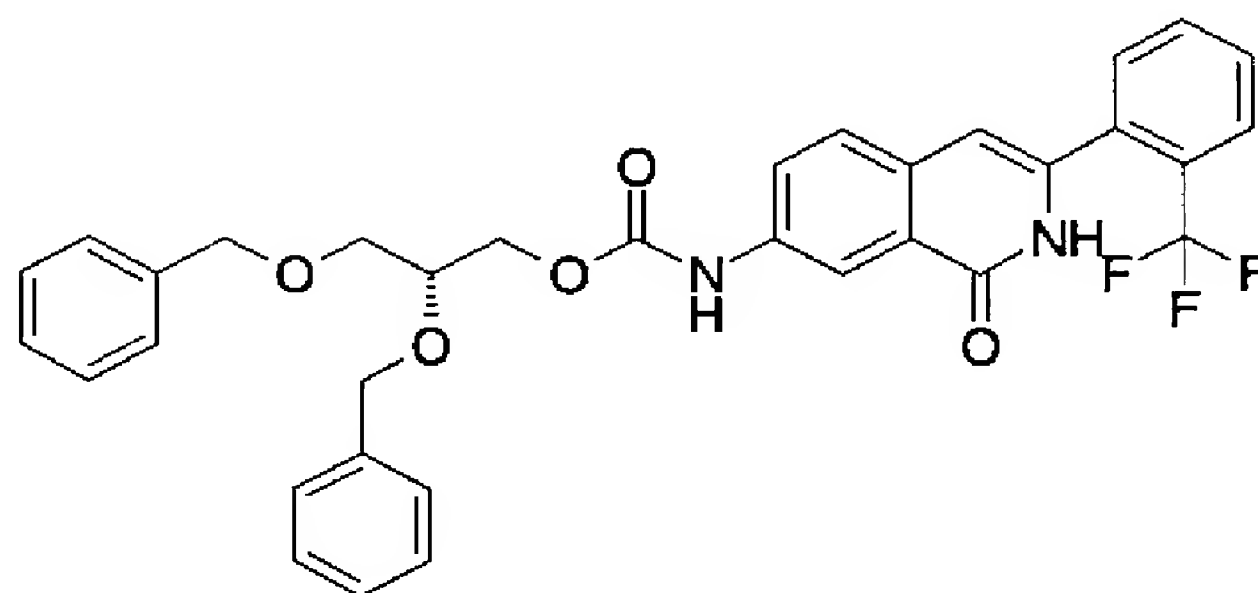
[0641] 実施例130で得られた[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-ベンジルオキシエチル44.9mg(0.093mmol)のメタノール溶液(5mL)に10%Pd/C4.5mgを加え、水素雰囲気下室温にて2時間20分激しく攪拌した。不溶物を濾去しろ液を濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-ヒドロキシエチル33mg(90%)を得た。

[0642] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.68–2.78 (1H, m), 3.83–3.93 (2H, m), 4.33 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.51 (1H, s), 7.53–7.67 (5H, m), 7.79 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.14–8.24 (2H, m), 8.94 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 393 ($M+H$)。

[0643] [実施例132]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸(R)-2,3-ビスベンジルオキシプロピル

[0644] [化156]



[0645] (S)-(−)-1,2-ジベンジルグリセロール0.50mL(1.98mmol)、N、N-ジイソ

プロピルエチルアミン0.69mL(3.96mmol)の混合物をジクロロメタン5mlに溶解し、トリホスゲン294mg(0.99mmol)のジクロロメタン溶液5mLに、氷冷下滴下した後、室温にて30分攪拌した。反応液を濃縮した後、ジクロロメタン5mLに溶解し、(R)-2,3-ビス-ベンジルオキシ-プロピルクロロホルメートのジクロロメタン溶液(1.98mmol/5mL)として得た。

[0646] 実施例38で調製した7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン100mg(0.33mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.29mL(1.65mmol)の混合物をジクロロメタン3mlに溶解し、氷冷下、上記のクロロホルレート溶液2.5mLを加えた後、室温にて20時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注下し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1)で精製することにより、[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸(R)-2,3-ビスベンジルオキシプロピル49mg(25%)を淡黄色油状物質として得た。

[0647] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.60(2H, ddd, $J=12.0, 10.1, 5.3\text{Hz}$), 3.84(1H, m), 4.27(1H, dd, $J=11.6, 5.3\text{Hz}$), 4.38(1H, dd, $J=11.6, 4.0\text{Hz}$), 4.50(2H, s), 4.63(2H, s), 6.48(1H, s), 7.23–7.33(11H, m), 7.45–7.60(4H, m), 7.74(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.93(1H, s), 8.17(1H, brs), 9.72(1H, brs)

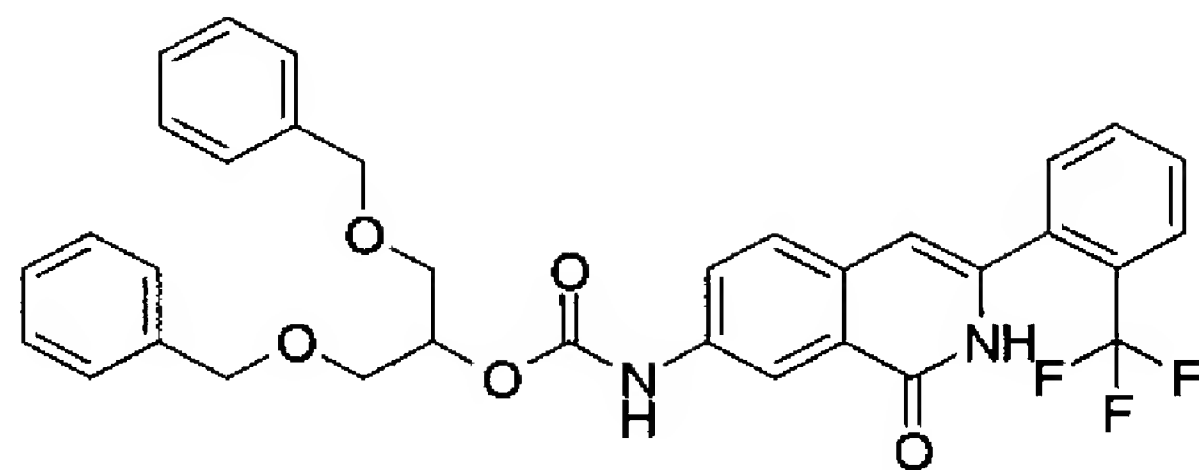
ESI(LC-MS positive mode) m/z 603(M+H)。

[0648] 以下に示す化合物(実施例133–137)は実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンと適当なアルコール、またはチオールを出発原料とし、実施例132と類似の方法により合成した。

[0649] [実施例133]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]-カルバミン酸2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチルエチル

[0650] [化157]



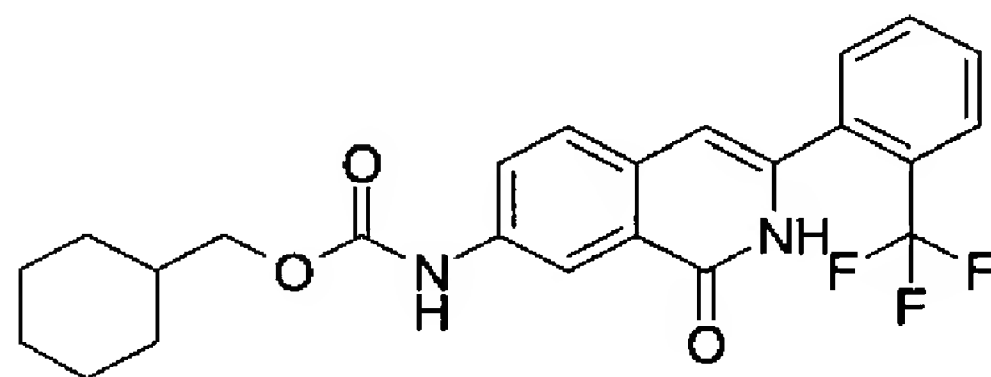
[0651] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.71 (4H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.49 (2H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.20 (1H, dt, $J=5.0, 5.0\text{Hz}$), 6.45 (1H, s), 7.24–7.31 (10H, m), 7.50–7.63 (4H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.83 (1H, brs), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.89 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 603 (M+H).

[0652] [実施例134]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸シクロヘキシルメチル

[0653] [化158]



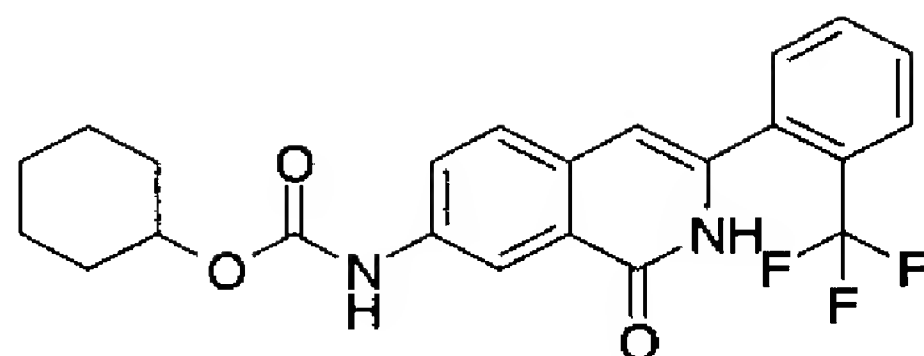
[0654] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.97–1.25 (6H, m), 1.64–1.76 (5H, m), 3.93 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.40 (1H, s), 7.58–7.86 (6H, m), 8.38 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.92 (1H, s), 11.50 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 445 (M+H).

[0655] [実施例135]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸シクロヘキシル

[0656] [化159]



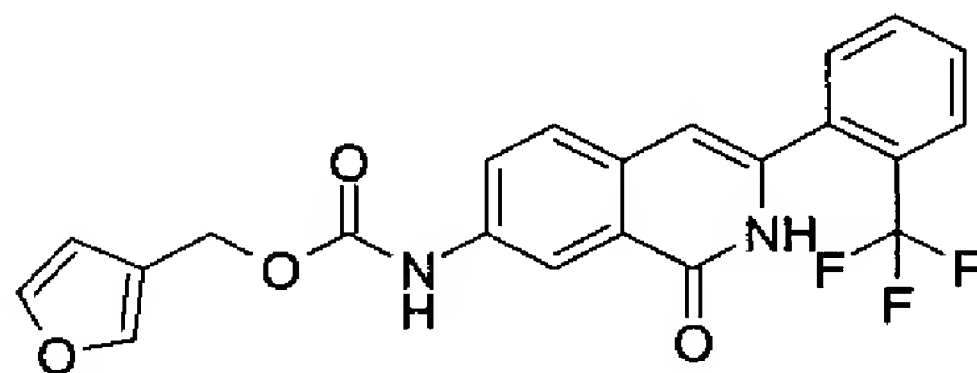
[0657] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.15–1.99 (10H, m), 4.67 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.59–7.88 (6H, m), 8.40 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.90 (1H, s), 11.48 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 431 (M+H).

[0658] [実施例136]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸フラン-3-イルメチル

[0659] [化160]



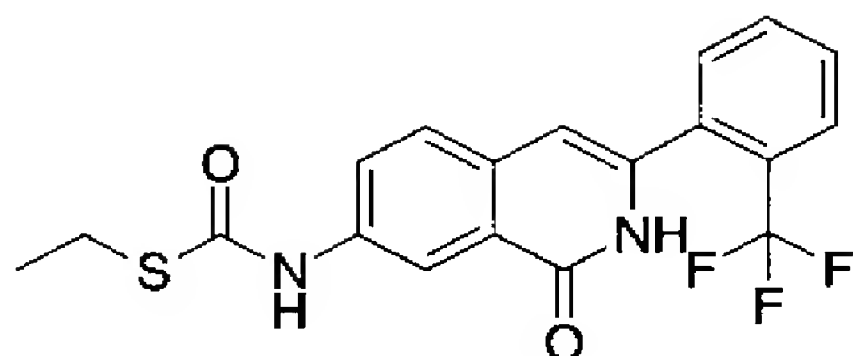
[0660] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 5.06 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.59–7.87 (9H, m), 8.40 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 10.0 (1H, br s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 429 (M+H).

[0661] [実施例137]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
チオカルバミン酸S-エチル

[0662] [化161]



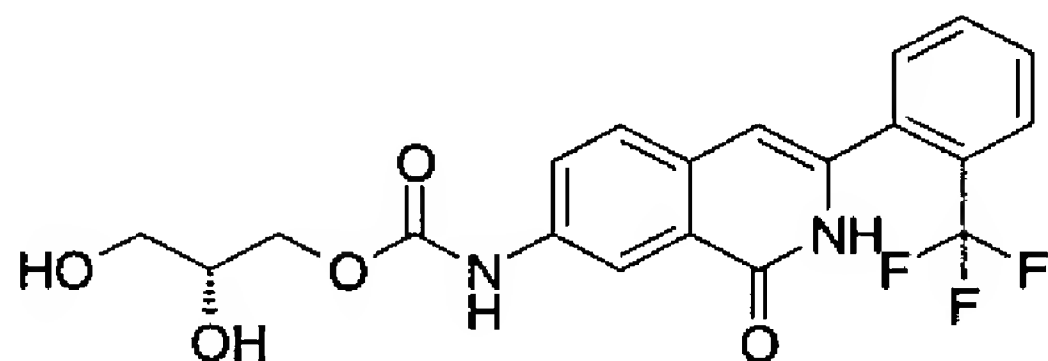
[0663] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1. 29 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2. 92 (2H, dd, $J=14.5, 7.3\text{Hz}$), 6. 44 (1H, s), 7. 62–7. 89 (6H, m), 8. 48 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 10. 60 (1H, s), 11. 55 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 393 ($M+H$).

[0664] [実施例138]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸(R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル

[0665] [化162]



[0666] 実施例132で合成した[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸(R)-2, 3-ビスベンジルオキシプロピル26mg (0. 043mmol)、水酸化パラジウム5mg (0. 036mmol)、酢酸0. 2mL (3. 49mmol)の混合物をエタノール3mLに懸濁し、水素雰囲気下2時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製することにより、[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸(R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル18mg (100%)を淡黄色油状物質として得た。

[0667] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3. 42 (2H, m), 3. 73 (1H, dt, J

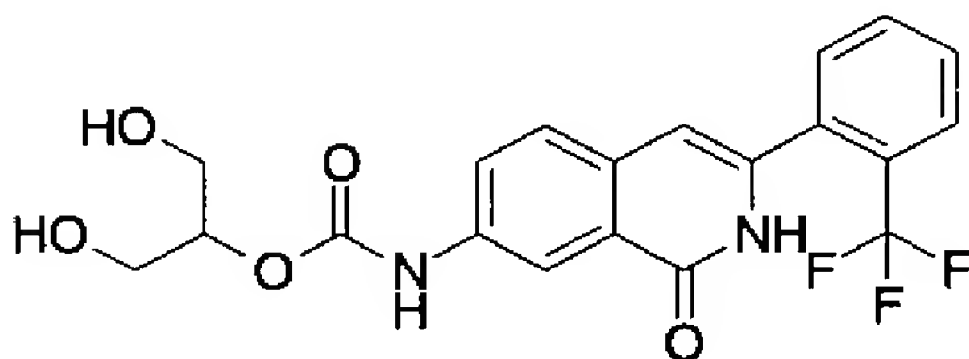
=5.0, 5.0Hz), 4.03(1H, dd, J=11.0, 6.4Hz), 4.17(1H, dd, 11.0, 4.2Hz), 5.40(2H, brs), 6.41(1H, s), 7.59–7.88(6H, m), 8.41(1H, s), 10.04(1H, s), 11.50(1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode)m/z 423(M+H)。

[0668] [実施例139]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル

[0669] [化163]



[0670] 実施例133で合成した[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチルエチルを出発原料として用い、実施例138と類似の方法により合成した。

[0671] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.58(2H, dd, J=11.6, 5.5Hz), 3.63(2H, dd, J=11.6, 5.5Hz), 4.77(1H, dt, J=5.5, 5.5Hz), 5.70(2H, brs), 6.41(1H, s), 7.59–7.88(6H, m), 8.42(1H, s), 10.02(1H, s), 11.50(1H, brs)

ESI(LC–MS positive mode)m/z 423(M+H)。

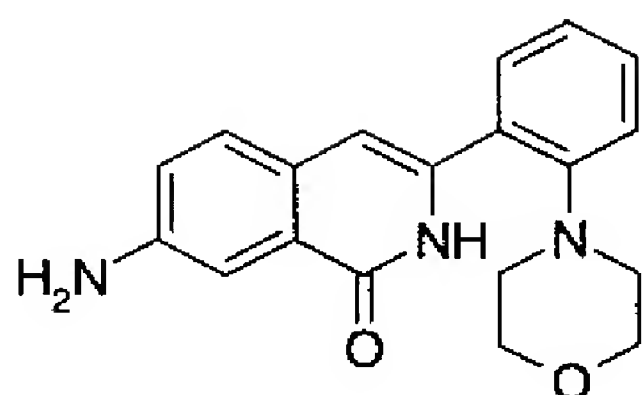
[0672] [実施例140]

[3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]
カルバミン酸エチル

工程A

7-アミノ-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0673] [化164]



[0674] 実施例97工程Aで合成した7-クロロ-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを原料とし、実施例38と類似の方法により合成した。

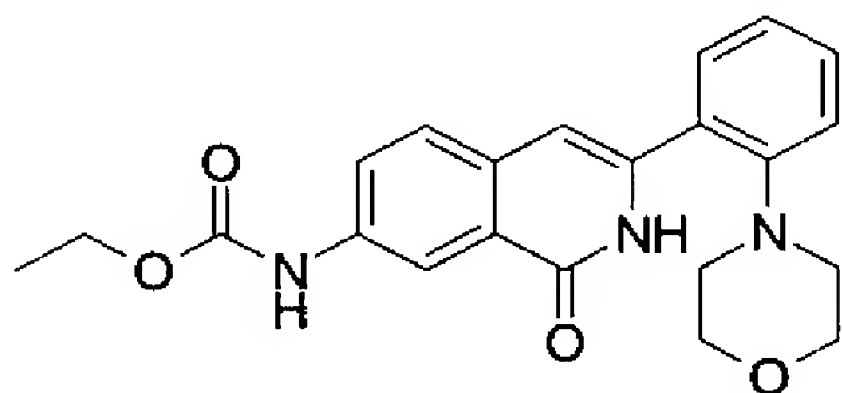
[0675] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.95–2.99 (4H, m), 3.84–3.90 (4H, m), 4.00 (2H, brs), 6.67 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J=2.0, 7.1\text{Hz}$), 7.10–7.20 (2H, m), 7.35–7.45 (2H, m), 7.55–7.59 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 10.86 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 322 ($M+H$)。

[0676] 工程B

[3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-1-オキソ-1,2-ジヒドリオキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル

[0677] [化165]



[0678] 工程Aで得られた7-アミノ-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例57と類似の方法により合成した。

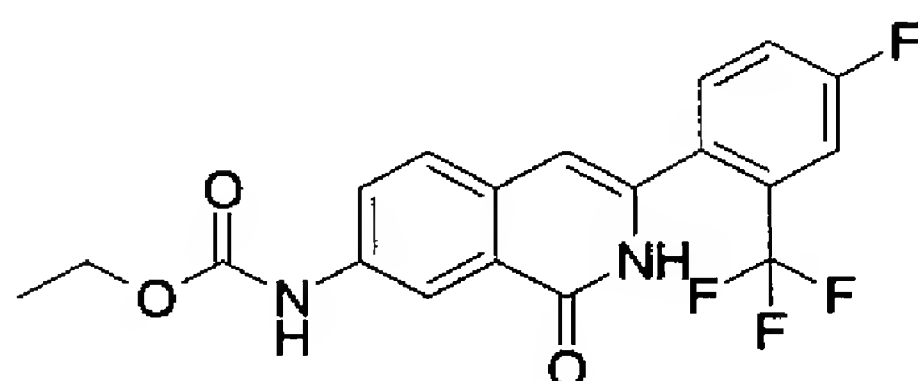
[0679] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.35 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.98 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.88 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.72 (1H, s), 6.81 (1H, brs), 6.99–7.25 (2H, m), 7.37–7.43 (1H, m), 7.56–7.63 (2H, m), 8.04 (1H, brs), 8.20 (1H, bs), 10.95 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 394 ($M+H$)。

[0680] [実施例141]

[3-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル

[0681] [化166]



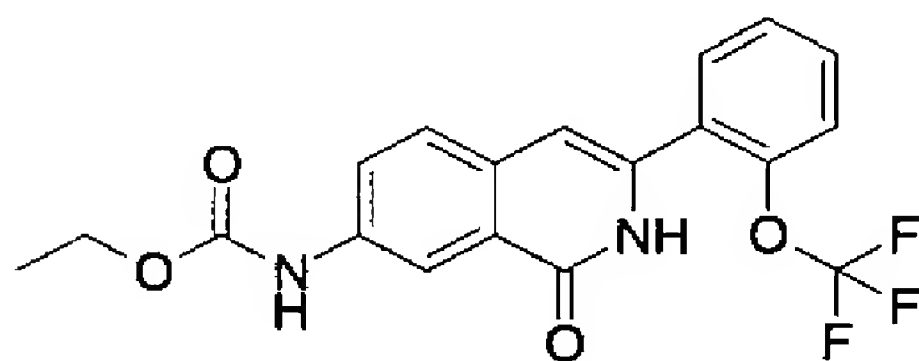
[0682] 実施例140と類似の方法により合成した。

[0683] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.35 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.46 (1H, s), 6.85 (1H, brs), 7.35–7.39 (1H, m), 7.51–7.57 (3H, m), 8.09 (1H, brs), 8.17 (1H, brs), 8.45 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 395 ($M+H$)。

[0684] [実施例142]

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル

[0685] [化167]



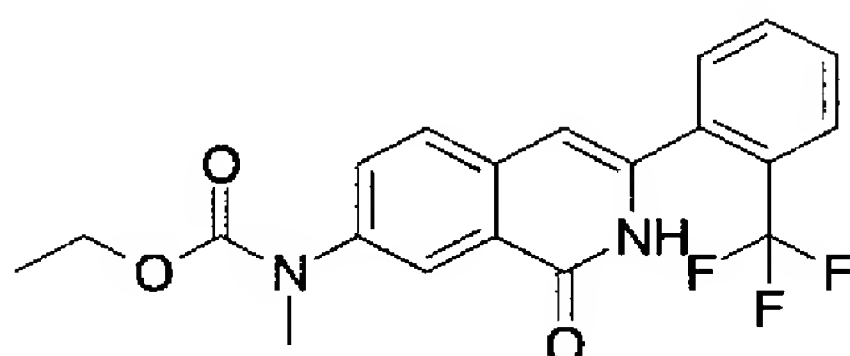
[0686] 実施例141と類似の方法により合成した。

[0687] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.66 (1H, s), 6.83–6.93 (1H, m), 7.40–7.61 (5H, m), 8.08–8.13 (2H, m), 8.64 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 393 ($M+H$)。

[0688] [実施例143]

メチル[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル

[0689] [化168]



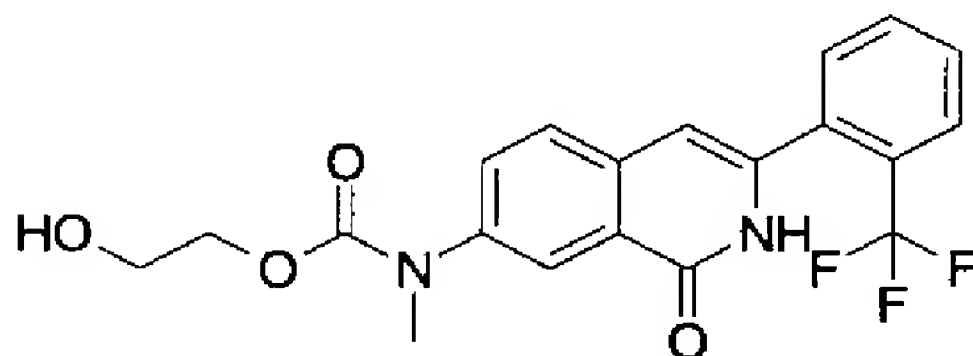
[0690] 実施例119工程Bで得られた7-メチルアミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例57と類似の方法により合成した。

[0691] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.41 (3H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.52 (1H, s), 7.55–7.72 (5H, m), 7.83 (1H, dd, $J=1.7, 8.1\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.72 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 391 ($M+H$)。

[0692] [実施例144]

メチル[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸2-ヒドロキシエチル

[0693] [化169]



[0694] 実施例119工程Bで得られた7-メチルアミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例130、続く実施例131と類似の方法により合成した。

[0695] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.47 (1H, brs), 3.43 (3H, s), 3.7

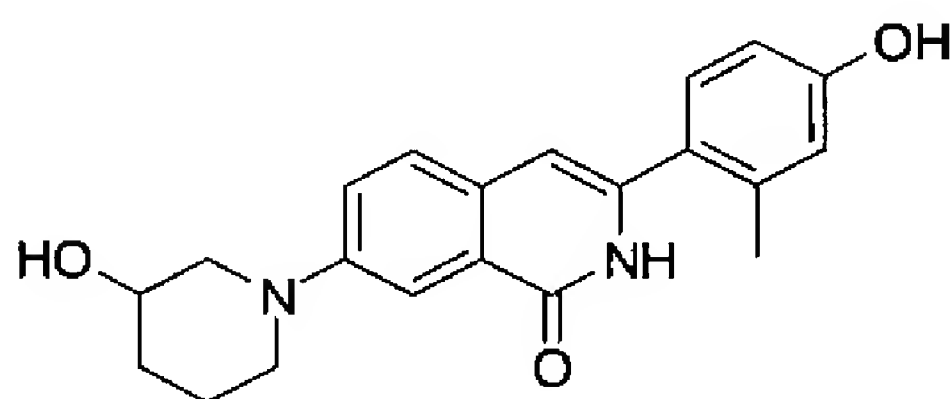
8.38 (2H, m), 4.29–4.33 (2H, m), 6.52 (1H, s), 7.53–7.60 (2H, m), 7.63–7.71 (3H, m), 7.82–7.84 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=1.81\text{Hz}$), 8.72 (1H, brs)

EI-MS m/z 406 (M^+).

[0696] [実施例145]

3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0697] [化170]



[0698] 実施例90で得られた7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン17mg (0.0466mmol)のジクロロメタン溶液(0.5mL)に1M三臭化ほう素ジクロロメタン溶液0.070mL (0.070mmol)を0℃で加え、同温度にて30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのちジクロロメタン/メタノール(5:1)で抽出した。抽出液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1–10:1)にて精製することにより、3-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン10mg (61%)を淡褐色固体として得た。

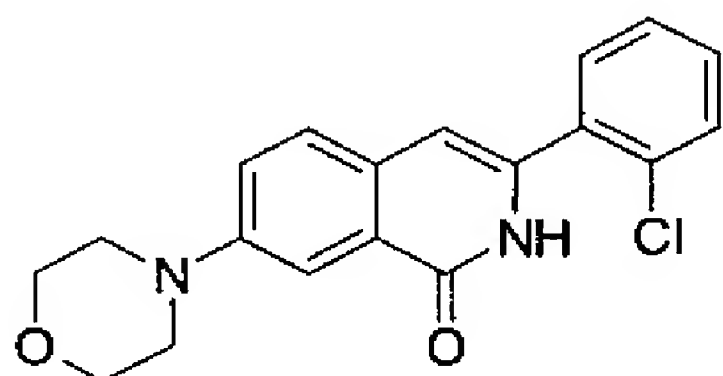
[0699] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.30–1.43 (1H, m), 1.52–1.66 (1H, m), 1.77–1.95 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J=11.5, 8.5\text{Hz}$), 2.76–2.85 (1H, m), 3.41–3.50 (1H, m), 3.60–3.76 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.60 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 351 (M+H)。

[0700] [実施例146]

3-(2-クロロフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0701] [化171]



[0702] 実施例80工程Bで調製した2, N, N-トリメチル-5-モルホリン-4-イルベンズアミドを原料として、実施例1工程Bと類似の方法により合成した。

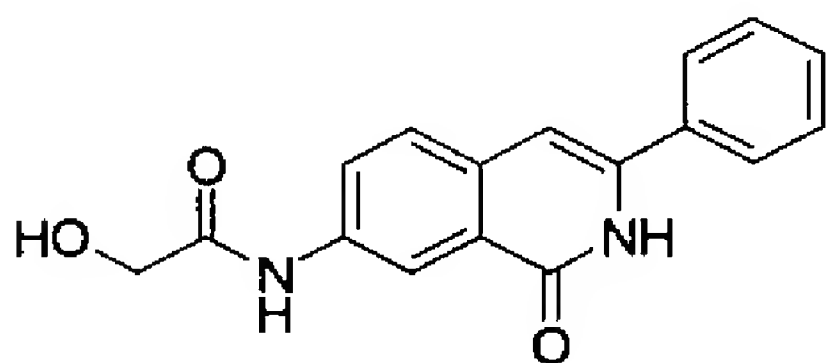
[0703] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.32 (4H, m), 3.91 (4H, m), 6.57 (1H, s), 7.34-7.41 (3H, m), 7.48-7.53 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 341 (M+H)。

[0704] [実施例147]

2-ヒドロキシ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

[0705] [化172]



[0706] 実施例60で調製した2-ベンジルオキシ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミドの白濁したメタノール溶液5mLに、溶液が透明になるまでジクロロメタンを添加し、10%Pd-C 10mg加え、水素雰囲気下8時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、濾液を濃縮し、2-ヒドロキシ-N-(1-オキソ-3-フェ

ニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 7.8mg (46%)を黄色固体として得た。

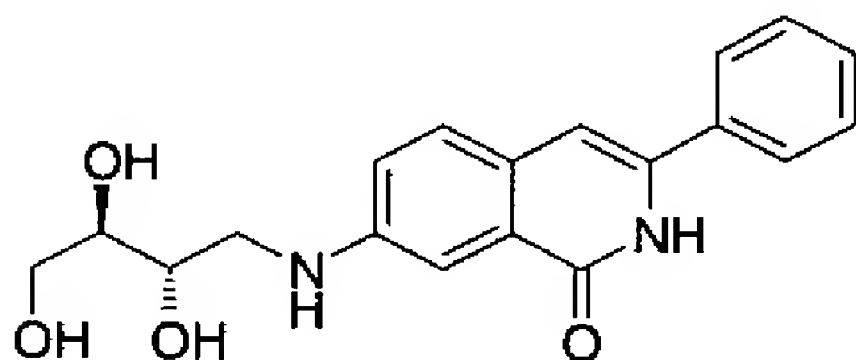
[0707] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4.04 (2H, s), 5.81 (1H, brs), 6.68 (1H, s), 7.44–7.52 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.58\text{Hz}$), 7.77–7.80 (2H, m), 7.97 (1H, dd, $J=1.98, 8.58\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=2.31\text{Hz}$), 11.46 (1H, m)

EI-MS m/z 293 (M-H^+)。

[0708] [実施例148]

3-フェニル-7-((2S, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルアミノ)-2H-イソキノリン-1-オン

[0709] [化173]



[0710] 実施例39で調製した7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンを原料として用い、実施例41と類似の方法により合成した。

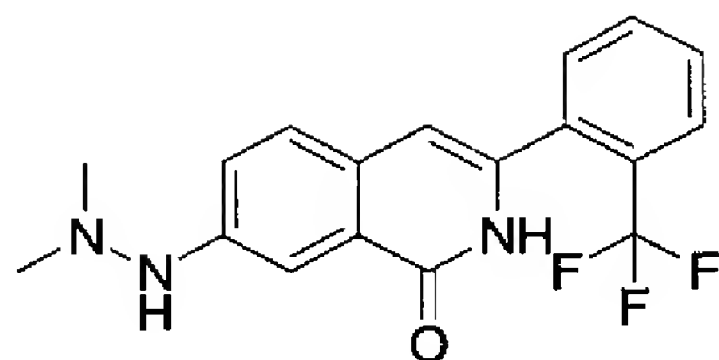
[0711] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.24 (1H, dd, $J=7.59, 12.87\text{Hz}$), 3.57–3.64 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J=5.94\text{Hz}$), 3.77–3.86 (2H, m), 6.84 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=2.31, 8.58\text{Hz}$), 7.37–7.52 (5H, m), 7.66–7.70 (2H, m)

FAB-MS m/z 341 (M+H)。

[0712] [実施例149]

7-(2, 2-ジメチルヒドラジノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0713] [化174]



[0714] 実施例1工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを原料とし、実施例4と類似の反応により合成した。

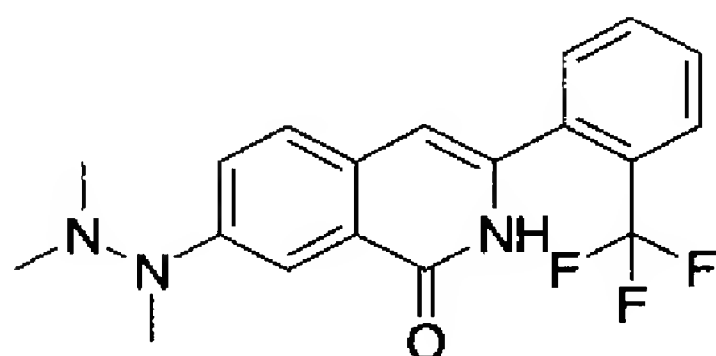
[0715] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.58 (6H, s), 4.54 (1H, s), 6.44 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=2.5, 8.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50–7.68 (3H, m), 7.76–7.83 (2H, m), 8.58 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 348 ($M+H$)。

[0716] [実施例150]

3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-7-(1,2,2-トリメチルヒドラジノ)-2H-イソキノリン-1-オン

[0717] [化175]



[0718] 実施例149で得られた7-(2,2-ジメチルヒドラジノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン28mgのメタノール溶液1mLに0.1mLの酢酸、ホルマリン37%水溶液26.2 μL 、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム25.3mg (0.403 mmol)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2–2:1)で精製することにより、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-7-(1,2,2-トリメ

チルヒドラジノ)-2H-イソキノリン-1-オン 25.5mg (88%) を淡黄色固体として得た。

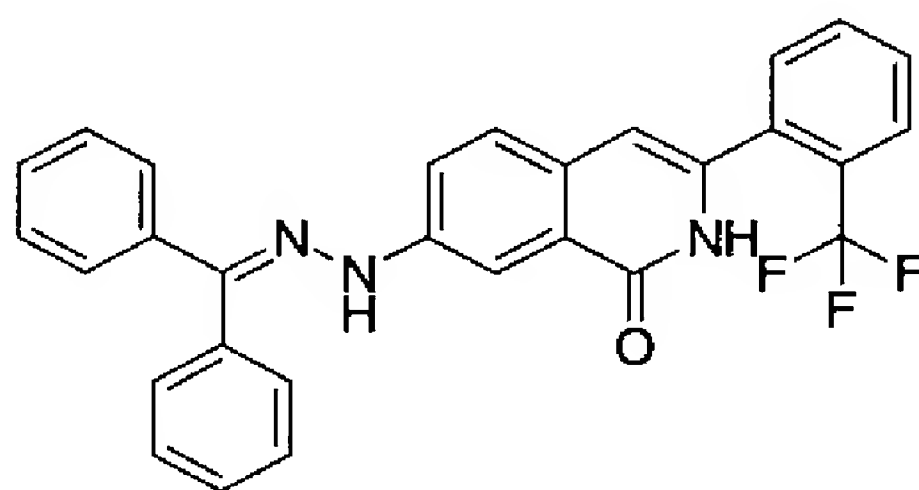
[0719] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.52 (6H, s), 2.92 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.50–7.67 (4H, m), 7.72 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.76–7.83 (1H, m), 8.33 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 362 (M+H)。

[0720] [実施例151]

7-(N-ベンズヒドリリデンヒドラジノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0721] [化176]



[0722] 実施例1工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを原料とし、実施例4と類似の反応により合成した。

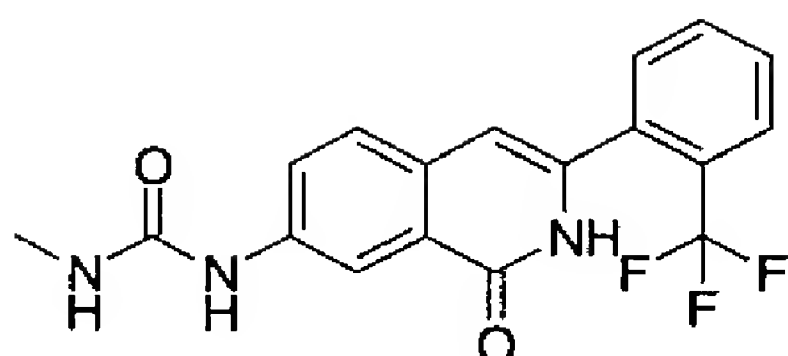
[0723] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.47 (1H, s), 7.30–7.40 (5H, m), 7.47–7.70 (9H, m), 7.71–7.84 (4H, m), 8.36 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 484 (M+H)。

[0724] [実施例152]

1-メチル-3-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]尿素

[0725] [化177]



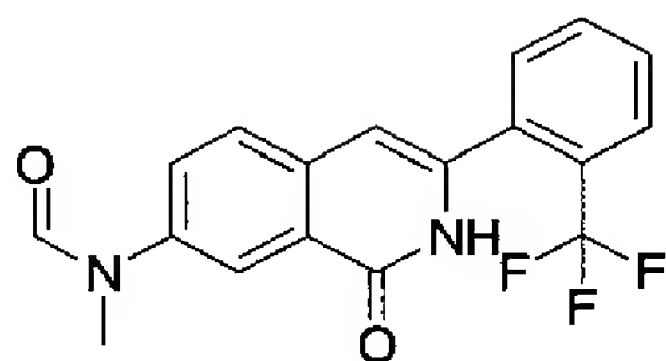
[0726] 実施例114工程Aで得られた7-ヨード-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン20.8mg(0.05mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム2.2mg(0.0025mmol)、9,9-ジメチルー4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン4.2mg(0.0075mmol)、炭酸セシウム22.8mg(0.07mmol)、メチル尿素4.44mg(0.06mmol)の1,4-ジオキサン溶液0.5mLを、110℃にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮することにより得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製することにより、1-メチルー3-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]尿素1.7mg(9%)を無色固体として得た。

[0727] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.67(3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 6.25–6.35(1H, m), 6.38(1H, s), 7.54(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57–7.90(5H, m), 8.28(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.04(1H, brs), 11.40(1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 362($M+H$)。

[0728] [実施例153]

N-メチルーN-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]ホルムアミド

[0729] [化178]



[0730] 実施例119工程Bで得られた7-メチルアミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料として用い、実施例57と類似の方法により合成した。

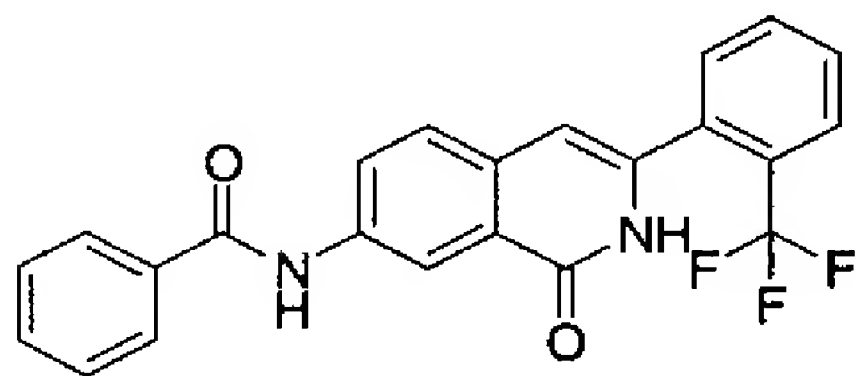
[0731] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 41 (3H, s), 6. 54 (1H, s), 7. 47–7. 74 (5H, m), 7. 79–7. 88 (1H, m), 8. 14 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8. 63 (1H, s), 9. 37 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 347 (M+H)。

[0732] [実施例154]

N-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]ベンズアミド

[0733] [化179]



[0734] 実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料として用い、実施例57と類似の方法により合成した。

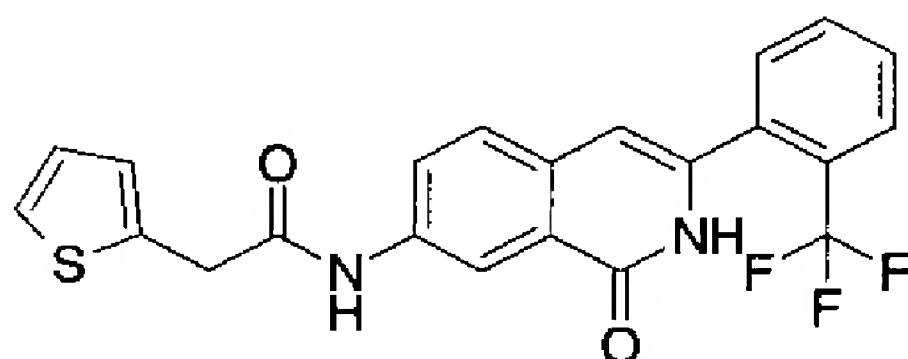
[0735] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6. 48 (1H, s), 7. 54–7. 82 (8H, m), 7. 89 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8. 05 (2H, dd, $J=7.8, 2.1\text{Hz}$), 8. 75 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 10. 59 (1H, s), 11. 57 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 409 (M+H)。

[0736] [実施例155]

N-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]-2-チオフェン-2-イルアセトアミド

[0737] [化180]



[0738] 実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料として用い、実施例57と類似の方法により合成した。

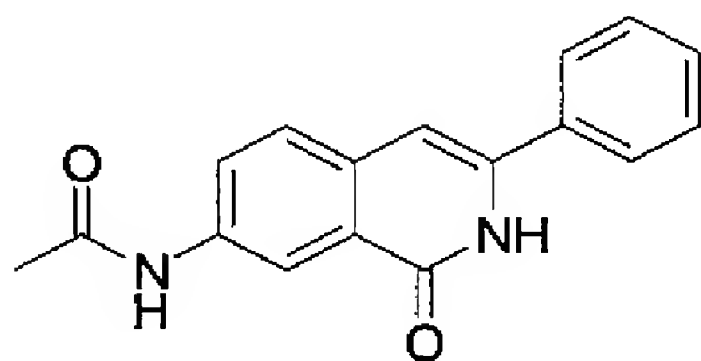
[0739] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.95 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.00–7.04 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J=5.0, 1.4\text{Hz}$), 7.62–7.80 (4H, m), 7.86 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.93 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 10.55 (1H, s), 11.54 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 429 ($\text{M}+\text{H}$)。

[0740] [実施例156]

N-(1-オキソ-3-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

[0741] [化181]



[0742] 実施例39で得られた7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料として用い、実施例57と類似の方法により合成した。

[0743] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.10 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.40–7.52 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.52 (1H, s), 10.22 (1H, s), 11.43 (1H, s)

EIMS m/z 278 (M^+)。

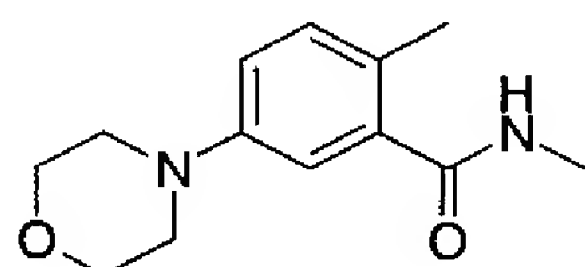
[0744] [実施例157]

6-クロロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

2, N-ジメチルー5-モルホリン-4-イルベンズアミド

[0745] [化182]



[0746] 実施例1工程Aで得られた5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミドを出発原料とし、実施例80工程Bと類似の方法により合成した。

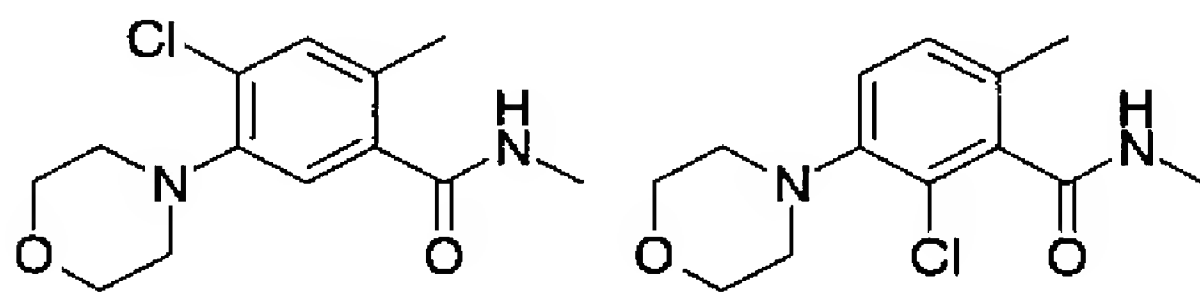
[0747] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 2.99 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 3.11 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.85 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 5.71 (1H, brs), 6.87 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 235 ($M+H$)。

[0748] 工程B

4-クロロ-2, N-ジメチルー5-モルホリン-4-イルベンズアミド、および2-クロロ-6, N-ジメチルー3-モルホリン-4-イルベンズアミド

[0749] [化183]



[0750] 工程Aで調製した2, N-ジメチルー5-モルホリン-4-イルベンズアミド100mg (0.427mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド3mLに溶解し、氷冷下にてN-クロロスク

シンイミド63mg (0.47mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:塩化メチレン=1:5)で精製することにより、4-クロロ-2, N-ジメチルー5-モルホリン-4-イルベンズアミド54.5mg (47%)を無色固体として、2-クロロ-6, N-ジメチルー3-モルホリン-4-イルベンズアミド46mg (40%)を無色固体として得た。

[0751] 4-クロロ-2, N-ジメチルー5-モルホリン-4-イルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 2.97–3.03 (7H, m), 3.87 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.72 (1H, brs), 7.03 (1H, s), 7.23 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 269 (M+H)。

[0752] 2-クロロ-6, N-ジメチルー3-モルホリン-4-イルベンズアミド

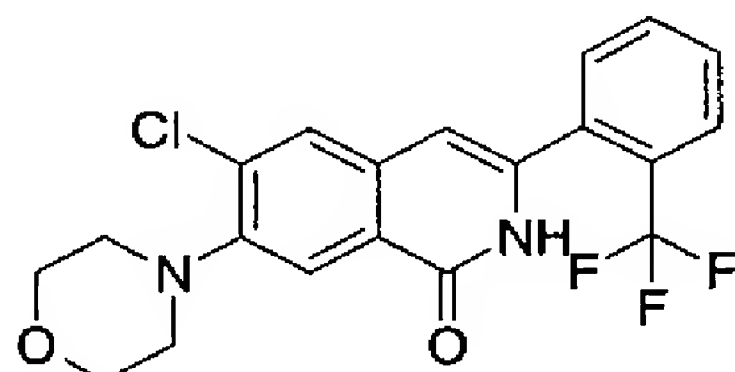
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 3.00 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.04 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.86 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.64 (1H, brs), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 269 (M+H)。

[0753] 工程C

6-クロロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0754] [化184]



[0755] 1. 8MリチウムジイソプロピルアミドTHF溶液167 μL (0.3mmol)をTHF1.5mLで希釈し、これに工程Bで調製した4-クロロ-2, N-ジメチルー5-モルホリン-4-イルベンズアミド27mg (0.10mmol)のTHF溶液1mLを-78℃にて滴下した。これに

さらに2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル17mg (0.10mmol)のTHF溶液1mLを加え、 -78°C にて1時間攪拌した。反応液を 0°C に昇温した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2-1:1)で精製することにより、6-クロロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン5.4mg (13%)を無色固体として得た。

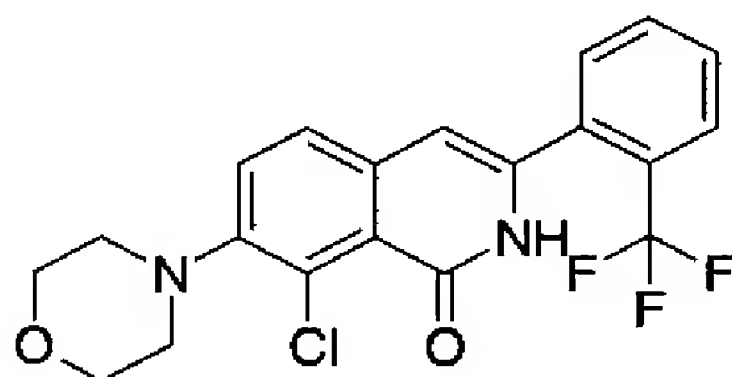
[0756] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.17 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.92 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.40 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.62-7.70 (3H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.99 (1H, s), 8.62 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 409 ($M+H$)。

[0757] [実施例158]

8-クロロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0758] [化185]



[0759] 実施例157工程Bで得られた2-クロロ-6, N-ジメチル-3-モルホリン-4-イルベンズアミドを原料として用い、実施例157工程Cと類似の方法により合成した。

[0760] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.11 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.93 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.42 (1H, s), 7.40-7.47 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.68 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.00 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 409 ($M+H$)。

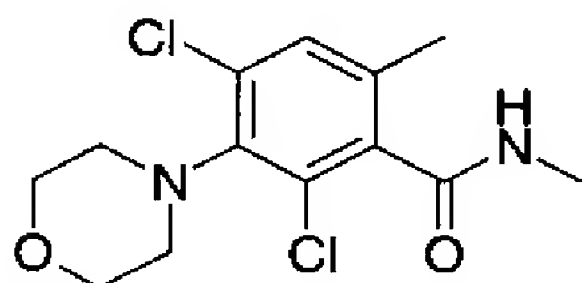
[0761] [実施例159]

6, 8-ジクロロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-
イソキノリン-1-オン

工程A

2, 4-ジクロロ-6, N-ジメチル-3-モルホリン-4-イルベンズアミド

[0762] [化186]



[0763] 実施例157工程Aで調製した2, N-ジメチル-5-モルホリン-4-イルベンズアミド 70mg (0.30mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解し、氷冷下にてN-クロロスクシンイミド60mg (0.45mmol)を加え、0℃で1.5時間、室温で0.5時間、50℃で3時間撹拌した。反応液を濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:塩化メチレン=1:5)で精製することにより、2, 4-ジクロロ-6, N-ジメチル-3-モルホリン-4-イルベンズアミド17.3mg (19%)を無色固体として得た。

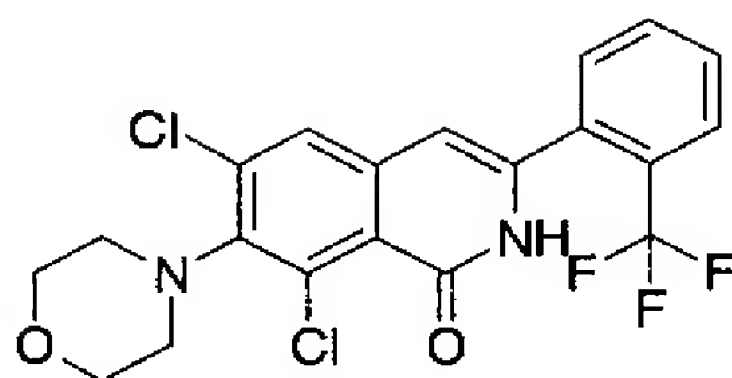
[0764] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.27 (3H, s), 3.03 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 3.11–3.24 (4H, m), 3.81 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 5.67 (1H, brs), 7.14 (1H, s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 303 ($M+H$)。

[0765] 工程B

6, 8-ジクロロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-
イソキノリン-1-オン

[0766] [化187]



[0767] 工程Aで得られた2, 4-ジクロロ-6, N-ジメチルー3-モルホリン-4-イルベンズアミドを原料として用い、実施例157工程Cと類似の方法により合成した。

[0768] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 15–3. 18 (2H, m), 3. 37–3. 42 (2H, m), 3. 83–3. 91 (4H, m), 6. 33 (1H, s), 7. 49 (1H, s), 7. 56 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7. 62–7. 71 (2H, m), 7. 82 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 9. 39 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 444 ($M+H$)。

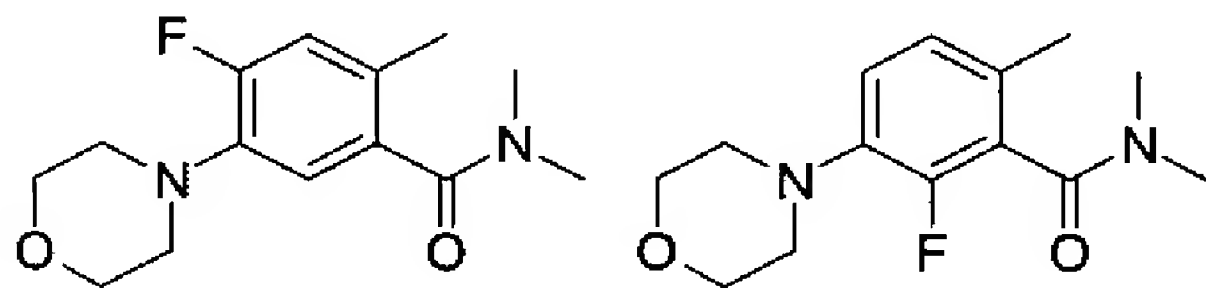
[0769] [実施例160]

6-フルオロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

4-フルオロ-2, N, N-トリメチルー5-モルホリン-4-イルベンズアミドおよび2-フルオロ-6, N, N-トリメチルー3-モルホリン-4-イルベンズアミド

[0770] [化188]



[0771] 実施例80工程Bで得られた2, N, N-トリメチルー5-モルホリン-4-イルベンズアミド458mg (1. 84mmol) のアセトニトリル溶液7mLに氷冷下にてN, N'-ジフルオロ-2, 2'-ビピリジニウム ビス(テトラフルオロボラート)を393mg (1. 10mmol) 加え、0℃で1時間、室温で1時間、50℃で1時間、80℃で2. 5日、加熱還流下で2時間攪

拌した。N, N'-ジフルオロ-2, 2'-ビピリジニウム ビス(テトラフルオロボラート)をさらに357mg (1.0mmol)加え、さらに20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3-1:1)で精製することにより、4-フルオロ-2, N, N-トリメチル-5-モルホリン-4-イルベンズアミド25.8mg (5.3%)を油状物質として、2-フルオロ-6, N, N-トリメチル-3-モルホリン-4-イルベンズアミド35.1mg (7.2%)を油状物質として得た。

[0772] 4-フルオロ-2, N, N-トリメチル-5-モルホリン-4-イルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.21 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.05 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.12 (3H, s), 3.86 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 267 (M+H)。

[0773] 2-フルオロ-6, N, N-トリメチル-3-モルホリン-4-イルベンズアミド

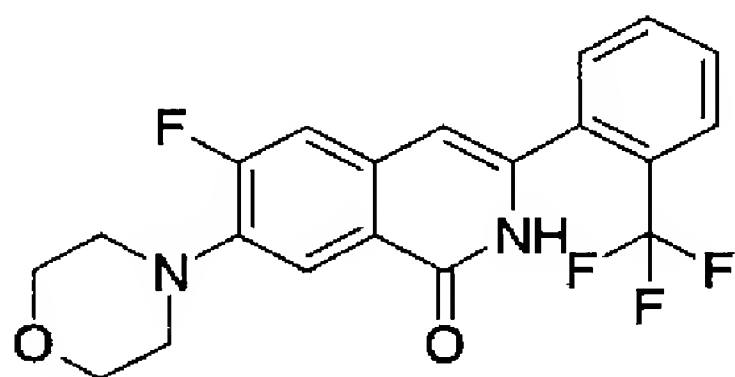
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.21 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.93-2.97 (2H, m), 3.11-3.32 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.81-3.90 (4H, m), 6.84 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 267 (M+H)。

[0774] 工程B

6-フルオロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0775] [化189]



[0776] 工程Aで得られた4-フルオロ-2, N, N-トリメチル-5-モルホリン-4-イルベンズ

アミドを原料として用い、実施例157工程Cと類似の方法により合成した。

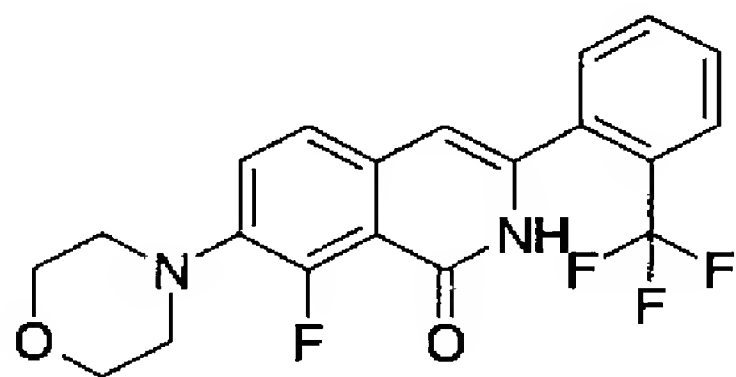
[0777] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.21 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.92 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 6.41 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.60–7.69 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.52 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 393 ($M+H$)。

[0778] [実施例161]

8-フルオロ-7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0779] [化190]



[0780] 実施例160工程Aで得られた2-フルオロ-6, N, N-トリメチル-3-モルホリン-4-イルベンズアミドを原料として用い、実施例157工程Cと類似の方法により合成した。

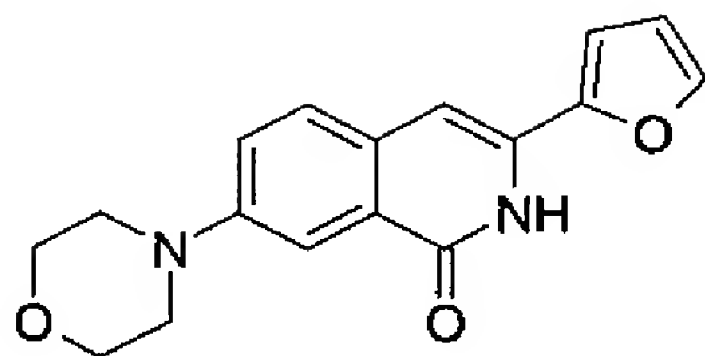
[0781] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.17–3.20 (4H, m), 3.89–3.91 (4H, m), 6.40 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.27–7.36 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.59–7.68 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.40 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 393 ($M+H$)。

[実施例162]

3-フラン-2-イル-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0782] [化191]



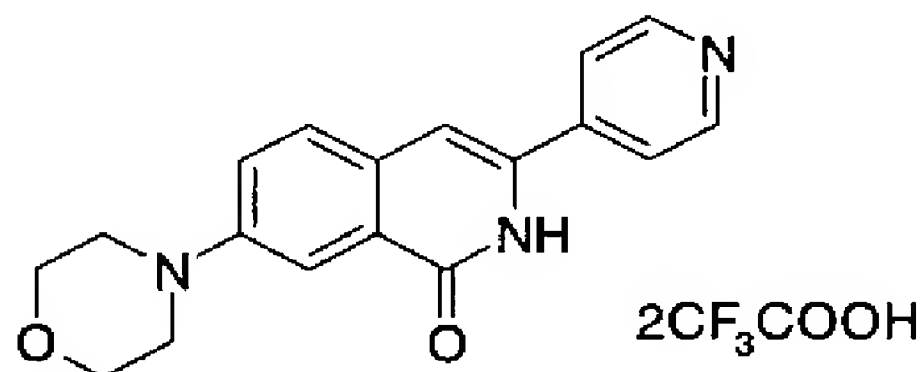
[0783] 実施例80工程Aで調整された5-クロロ-2, N, N-トリメチルベンズアミドを出発原料とし、実施例97と類似の方法により合成した。

[0784] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3. 22 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3. 77 (4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6. 62–6. 65 (1H, m), 6. 88 (1H, s), 7. 27 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7. 45–7. 64 (2H, m), 7. 80 (1H, s), 11. 38 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 297 (M+H)。

[0785] [実施例163]

7-モルホリン-4-イル-3-ピリジン-4-イルイソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩

[0786] [化192]



[0787] 実施例80工程Aで調整された5-クロロ-2, N, N-トリメチルベンズアミドを出発原料とし、実施例97と類似の方法により合成した。

[0788] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3. 28 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3. 77 (4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 7. 37 (1H, s), 7. 51–7. 58 (2H, m), 7. 69 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8. 10 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8. 78 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 11. 60 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 308 (M+H-2TFA)。

[0789] [実施例B-1]

[試験例1]

[細胞増殖阻害活性の測定]

本発明の化合物群の代表例に関して、細胞増殖阻害活性を測定した。

[0790] 癌細胞増殖阻害活性は、株式会社同仁化学研究所製 Cell Counting Kit-8を用いて測定した。American Type Culture Collection (米国バージニア州)より入手したヒト大腸癌細胞株HCT116を96穴培養プレートの1ウェルにつき、2000個ずつまき込み、所定の濃度の化合物を添加後4日間37℃、5%CO₂環境下で培養した。培養4日目にCell Counting Kit-8の溶液を添加し、キット添付のプロトコールに準じて吸光度(測定波長450nm、参照波長615nm)を測定し、50%増殖阻害濃度(IC50)を算出した。

[0791] 結果を表6に示す。

[0792] [表6]

化合物番号	細胞増殖阻害活性 (HCT116) IC50 (μM)
8	0.028
10	0.097
21	0.02
29	0.052
36	0.018
41B	0.034
43B	0.024
61	0.021

[0793] [試験例2]

[抗腫瘍効果の測定]

本発明の化合物群の代表例に関し、抗腫瘍効果を測定した。

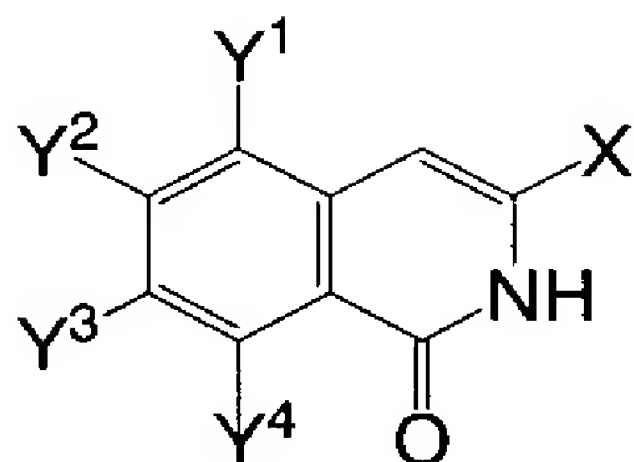
- [0794] 抗腫瘍効果は、日本チャールズ・リバー株式会社より購入したBALB/c ノードマウスにAmerican Type Culture Collection (米国バージニア州)より入手したヒト大腸癌細胞株HCT116を鼠頸部皮下に移植させた担癌マウスを用いて行った。購入したノードマウスは1週間の検疫期間の後、およそ 5×10^6 個のHCT116細胞を鼠頸部皮下に移植させた。腫瘍の大きさがおよそ 200 mm^3 になった時点でのマウスを当該実験に供した。
- [0795] 化合物は投与溶液に溶解もしくは懸濁し、0.5mLを経口投与した。投与は投与開始日およびその3日後の計2回行った。抗腫瘍効果は、投与溶液投与対照群の腫瘍増殖との比較により腫瘍増殖抑制効果として算出した。
- [0796] 腫瘍増殖抑制効果(TGI) = $(1 - \text{薬剤処理群の腫瘍増殖量} / \text{対照群の腫瘍増殖量}) \times 100 (\%)$
- 結果を表7に示す。
- [0797] [表7]

化合物番号	抗腫瘍効果	
	Dose (mg/kg)	TGI (%) on day 7
8	12.5	96
10	50	91
61	200	73

請求の範囲

[1] 式(1):

[化1]



(1)

[式中、

Y^1 および Y^4 は、独立に、水素原子およびハロゲン原子から選択され、

Y^2 および Y^3 のどちらか一方は $-NR^1R^2$ であり、他方は水素原子またはハロゲン原子であり；

Xは、アリール基またはヘテロアリール基であり、当該アリール基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

A群は、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR^{11}$ および $-NR^{12}R^{13}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルケニル基(当該 C_{2-7} アルケニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルキニル基(当該 C_{2-7} アルキニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基、およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、ヘテロアリール基、シアノ基、アミノ基(当該アミノ基は、 $-OR^{11}$ または $-NR^{12}R^{13}$ で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、 $-S(O)_nR^{14}$ (ここでnは0〜2の整数である)、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、アリール基、ヘ

テロアリール基、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ およびハロゲン原子から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい)、4〜7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基はD群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基および C_{1-6} アルキレンジオキシ基からなり;ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;または、 R^{12} および R^{13} は結合する窒素と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環を形成していてもよく;

R^1 は、水素原子またはB群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基であり;

R^2 は、B群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換された C_{1-8} アルキル基、 $-COOR^3$ 、 $-COR^4$ 、 $-COSR^5$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ または $-N=CR^{24}R^{25}$ であり;または、 R^1 および R^2 は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも窒素原子を一つ含む4〜10員ヘテロ環(当該ヘテロ環はC群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;ここで

R^3 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-7} アルケニル基、 C_{2-7} アルキニル基(当該アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびフェニル基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり;

R^4 は、水素原子、1またはそれ以上の R^{20} により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^5 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^{20} は、水酸基、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシ基(

当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基、ヘテロアリール基および $-COOR^{21}$ から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)または少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい)であり;

R^{21} は、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり;

R^6 および R^7 は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^{22} および R^{23} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^{24} および R^{25} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

B群は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリール基(当該アリール基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} ハロアルキル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} ハロアルコキシ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、ヘテロアリール基、 $-OR^{31}$ および $-NR^{32}R^{33}$ からなり;ここで、

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基、ヘテロアリール基および $-COOR^{34}$ から選択され; R^{34} は C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり;または

R^{32} および R^{33} は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環(当該ヘテロ環基はD群から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;

C群は、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキル

アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルキル基およびアルコキシ基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 $-NR^{41}R^{42}$ および $-OR^{43}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリールオキシ基およびヘテロアリールオキシ基からなり；ここで

R^{41} 、 R^{42} および R^{43} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；または

R^{41} および R^{42} は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環を形成していてもよく；

D群は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)からなる]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、もしくは製薬上許容されうるそれらの塩。

[2] Y^3 が $-NR^1R^2$ である、請求項1に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[3] Y^1 、 Y^2 および Y^4 は、水素原子であり、

Y^3 が、 $-NR^1R^2$ であり、;

Xは、アリール基またはヘテロアリール基であり、当該アリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく;

A群は、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子および $-NR^{12}R^{13}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基およびアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、 $-SR^{14}$ 、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、 $-OR^{11}$ およびハロゲン原子から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい)、4-7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、 C_{1-8} アルキル基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)であり;ここで、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基およびアリール基から選択され;または、 R^{12} および R^{13} は結合する窒素と一緒に、少なくとも1個の窒素原子を含む4-7員ヘテロ環を形成していてもよく;

R^1 は、水素原子またはB群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基であり;

R^2 は、B群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換された C_{1-8} アルキル基、 $-COOR^3$ 、 $-COR^4$ 、 $-COSR^5$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ または $-N=CR^{24}R^{25}$ であり;または、 R^1 および R^2 は結合する窒素原子と一緒に、少なくとも窒素原子を一つ含む4-10員ヘテロ環(当該ヘテロ環はC群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;ここで

R^3 は、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびフェニル基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルケニル基、 C_{2-7} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり;

R^4 は、水素原子、1またはそれ以上の R^{20} により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル

基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され、 R^5 は、 C_{1-8} アルキル基およびアリール基から選択され；

R^{20} は、水酸基、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリールオキシ基、アリール C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基、アリール基および $-COOR^{21}$ から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)または少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい)であり；

R^{21} は、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり；

R^6 および R^7 は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、およびアリール基から選択され；

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；

B群は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリール基、 $-OR^{31}$ および $-NR^{32}R^{33}$ からなり；ここで、

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および $-COOR^{34}$ から選択され； R^{34} は C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり；または

R^{32} および R^{33} は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環を形成していてもよく；

C群は、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、アリールオキシ基およびヘテロアリールオキシ基からなる；

請求項1または2に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [4] R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜10員ヘテロ環を形成し、当該ヘテロ環はC群から選択される置換基を有していてもよい、請求項1〜3のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [5] Y^2 または Y^3 が、モルホリニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基であり、当該ヘテロ環基は、水酸基またはヒドロキシ C_{1-6} アルキル基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、請求項1〜4のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [6] Y^2 または Y^3 が、モルホリニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、2-ヒドロキシメチルピロリジニル基、3-ヒドロキシメチルピロリジニル基、ピペリジニル基、3-ヒドロキシピペリジニル基、4-ヒドロキシピペリジニル基、2-ヒドロキシメチルピペリジニル基、3-ヒドロキシメチルピペリジニル基、4-ヒドロキシメチルピペリジニル基または4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジニル基である、請求項1〜5のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [7] R^1 が、水素原子または C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基はB群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)であり；
 R^2 が、B群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換された C_{1-8} アルキル基、 $-COOR^3$ または $-COCH_2NHCOOR^{21}$ である、請求項1〜3のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [8] R^1 が、水素原子であり；
 R^2 が、 $-COOR^3$ 、 $-COSR^5$ 、 $-CONR^6R^7$ または $-COR^4$ である、請求項1〜3のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [9] R^2 が $-COOR^3$ である、請求項1〜3のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [10] R^3 が、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-7} アルケニル基、 C_{2-7} アルキニル基、(当該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基およびフェニル基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)である、請求項9に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [11] R^3 が、1またはそれ以上の水酸基で置換されている C_{1-8} アルキル基、1またはそれ

以上の水酸基で置換されている C_{2-7} アルケニル基、または1またはそれ以上の水酸基で置換されている C_{2-7} アルキニル基である、請求項10に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[12] R^3 が、1またはそれ以上の水酸基で置換されている C_{1-6} アルキル基である、請求項11に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[13] Y^2 または Y^3 が、ビス(ヒドロキシ C_{1-6} アルキル)アミノ基、メチル(ヒドロキシ C_{1-6} アルキル)アミノ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルアミノ基、メチル(モルホリニル C_{1-6} アルキル)アミノ基、アミノ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、または、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基である、請求項1〜3および7のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[14] Y^2 または Y^3 が、ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、メチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ基、メチル(2-アミノエチル)アミノ基または2-ヒドロキシエチルオキシカルボニルアミノ基である、請求項1〜3、7および8のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[15] Xが、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項1〜14のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[16] Xが、フェニル基であり、当該フェニル基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項1〜14のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

[17] Xが、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

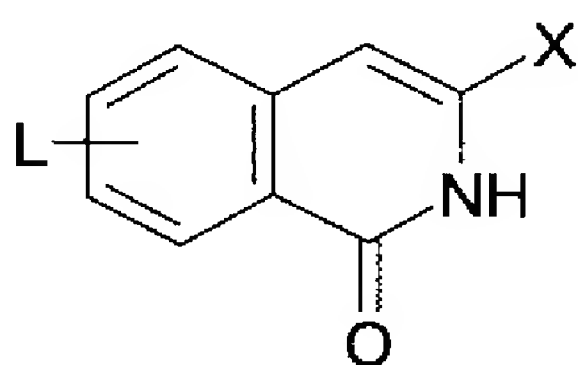
A群が、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、アリール基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、少なくとも窒素原子を一つ含む4〜7員ヘテロ環基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-7} アルケニル基、 C_{2-7} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい

)および水酸基からなる、請求項1〜14のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [18] Xがフェニル基であり、当該フェニル基は、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチルチオ基、メトキシ基、クロロ基、フェニル基、ジメチルアミノ基、モルホリニル基、ピペリジニル基およびピロリジニル基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項1〜17に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [19] 式IV:

[化2]



IV

(式中、Xは、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく;Lは、イソキノロン環上の6または7位に結合するハロゲン原子である)で表される化合物。

- [20] 請求項19に記載の化合物のアミノ化を含む、請求項1に記載の化合物の製造方法。
- [21] 請求項1〜18のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物。
- [22] 請求項1〜18のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする悪性腫瘍の治療剤および予防剤。
- [23] 悪性腫瘍が固形癌である請求項22に記載の治療剤および予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/496, 31/5377, A61P35/00, 43/00,
C07D401/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/496, 31/5377, A61P35/00, 43/00,
C07D401/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 4942163 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.), 17 July, 1990 (17.07.90), Claims 6, 36; table 7 (Family: none)	1-3, 7, 21-23 15-20
X A	YAGI, N. et al., Synthesis of isocoumarin derivatives. II. Synthesis of N-substituted 7-acylamino-3-phenylisocarbostyryl and 6-phenylbenzimidazo[2,1- a]isoquinoline derivatives and their fluorescence spectra, Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi, 1969, Vol.27, No.1, p.51-8, page 52, table 1 Sansho	1-3, 8, 15-18 9-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T”

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X”

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y”

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&”

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 May, 2005 (09.05.05)

Date of mailing of the international search report

24 May, 2005 (24.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001764

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHO, W.J. et al., Synthesis and biological evaluation of 3-arylisoquinolines as antitumor agents, Bioorg.Med.Chem.Lett., 1998, Vol.8, No.1, pages 41 to 46, page 43, table I, pages 44, Fig. I, Sansho	15-20
A	YAGI, N. et al. Isocoumarin derivatives. III. 7-Substituted-3-phenylisocoumarins and related compounds and their fluorescence spectra, Yuki Gosei Kagakushi, 1969, Vol.27, No.6, p.564-59	4-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/496, 31/5377, A61P35/00, 43/00, C07D401/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/496, 31/5377, A61P35/00, 43/00, C07D401/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 5 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	US 4942163 A (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 1990. 07. 17, Claim6, 36, Table1, 7 参照 (ファミリーなし)	1-3, 7, 21-23 15-20
X A	YAGI, N. et al, Synthesis of isocoumarin derivatives. II. Synthesis of N-substituted 7-acylamino-3-phenylisocarbostyryl and 6-phenylbenzimidazo[2,1- a]isoquinoline derivatives and their fluorescence spectra, Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi, 1969, Vol. 27, No. 1, p. 51-8 第 52 頁表 1 参照	1-3, 8, 15-18 9-14

☒ C 欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 9 . 0 5 . 2 0 0 5

国際調査報告の発送日

24.05.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

4 C

3 0 3 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	CHO, W. J. et al, Synthesis and biological evaluation of 3-arylisoquinolines as antitumor agents, Bioorg Med Chem Lett, 1998, Vol. 8, No. 1, p. 41-46 第 43 頁 Table I、第 44 頁 Figure I 参照	15-20
A	YAGI, N. et al, Isocoumarin derivatives. III. 7-Substituted-3- phenylisocoumarins and related compounds and their fluorescence spectra, Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi, 1969, Vol. 27, No. 6, p. 564-69	4-6